

# **SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON COINFECCIÓN VIH-TUBERCULOSIS EN PEREIRA, COLOMBIA ENERO 2014 Y MARZO 2016.**

**Autor:** Jacklyn Cristina Guzmán Montealegre

**Proyecto De Grado Para Optar Por el Título de:**  
Especialista en Medicina Interna

**Asesor Metodológico:** Germán Alberto Moreno Gómez  
**Asesores Temáticos:** Julián Andrés Hoyos Pulgarín  
John Alexander Alzate Piedrahita

**Universidad Tecnológica De Pereira**  
**Facultad De Ciencias De La Salud**  
Especialización en Medicina Interna  
Pereira  
2017

**SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON COINFECCIÓN VIH-  
TUBERCULOSIS EN PEREIRA, COLOMBIA ENERO 2014 Y MARZO 2016.**

**Autor :** Jacklyn Cristina Guzmán Montealegre

**Asesor Metodológico:** Germán Alberto Moreno Gómez  
Médico cirujano. Magister en Epidemiología clínica  
Doctor en salud pública

**Asesores Temáticos:**

Julián Andrés Hoyos Pulgarín: Médico cirujano especialista en Medicina Interna y  
Fellow de Infectología

John Alexander Alzate Piedrahita: Médico cirujano especialista en Medicina  
interna

**Universidad Tecnológica De Pereira**  
**Facultad De Ciencias De La Salud**  
Especialización en Medicina Interna  
Pereira  
2017

## **AGRADECIMIENTOS**

Comienzo mis palabras de agradecimiento con una frase de Alfred North Whitehead: “Nadie logra el éxito sin la ayuda de los demás, el sabio y el confiado reconocen esta ayuda con gratitud”

Gracias a Dios por permitirme tener y disfrutar a mi familia, gracias a mi familia por apoyarme en cada decisión para la realización de este proyecto. No ha sido sencillo el camino hasta ahora, pero gracias a sus aportes, a su amor y apoyo he podido lograr esta nueva etapa profesional.

Este proyecto es el resultado del esfuerzo conjunto de todos los que formamos un equipo de trabajo. Por esto agradezco a Diana María Zapata (Jefe de enfermería con especialidad en Epidemiología), Jorge Mario Estrada (Licenciado en matemáticas y maestría en Epidemiología) y a Santiago Granados Álvarez (estudiante de pregrado de Medicina de la Universidad Tecnológica de Pereira) quienes a lo largo del tiempo me brindaron su apoyo, colaboración, contribución humana y científica para la elaboración de esta tesis.

## TABLA DE CONTENIDO

1.	INTRODUCCIÓN.....	9
2.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
3.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	12
4.	JUSTIFICACIÓN .....	13
5.	OBJETIVOS.....	14
5.1	OBJETIVO GENERAL .....	14
5.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	14
6.	MARCO TEÓRICO .....	15
7.	METODOLOGÍA .....	22
7.1	TIPO DE ESTUDIO.....	22
7.2	POBLACIÓN.....	22
7.3	MUESTRA.....	22
7.4	CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	22
7.5	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	22
7.6	LUGARES DE RECLUTAMIENTO .....	22
7.7	DESENLACE .....	22
7.8	VARIABLES .....	23
7.9	RECOLECCIÓN DE DATOS.....	23
7.10	PLAN DE ANÁLISIS .....	23
8.	ASPECTOS BIOÉTICOS .....	25
9.	RESULTADOS.....	26
9.1	CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y CONDICIÓN DE INGRESO AL PROGRAMA TB .....	26
9.2	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, OTRA COINFECCIÓN DIFERENTE A TB Y COMORBILIDAD.....	27
9.3	MÉTODOS DIAGNÓSTICOS Y DE LABORATORIO POSITIVO .....	28
9.4	RESISTENCIA A LA TERAPIA ANTITUBERCULOSA.....	29
9.5	REPORTES DE HEMOGRAMA, CARGA VIRAL Y LINFOCITOS CD4: .....	29
9.6	TERMINACIÓN DEL PROGRAMA DE TUBERCULOSIS .....	31
9.7	DESENLACE: MUERTE .....	31

9.8	ANÁLISIS BIVARIADO: .....	31
9.9	ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA: KAPLAN MEIER.....	36
9.10	ANÁLISIS MULTIVARIADO POR REGRESIÓN DE WEIBULL.....	42
10.	DISCUSIÓN.....	45
10.1	INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS .....	45
10.2	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN .....	47
10.3	DIAGNÓSTICO PREVIO /CONCOMITANTE DE VIH Y ESTADO AL INGRESO DEL PROGRAMA DE TUBERCULOSIS .....	47
10.4	COMPARACIÓN CON OTROS ESTUDIOS: COINFECCIÓN DISTINTA A TB Y UNA COMORBILIDAD.....	48
10.5	COMPARACIÓN CON OTROS ESTUDIOS SEGÚN LOS RESULTADOS DE LABORATORIO .....	48
10.6	COMPARACIÓN DE ESTUDIOS SEGÚN EL MÉTODO DIAGNÓSTICO.....	49
10.7	RESISTENCIA A LA TERAPIA ANTI TUBERCULOSA .....	49
10.8	COMPARACIÓN CON OTROS ESTUDIOS: FACTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD .....	50
11.	CONCLUSIONES .....	54
12.	LIMITACIONES .....	55
13.	RECOMENDACIONES.....	56
14.	BIBLIOGRAFÍA.....	57
15.	ANEXOS .....	61

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Características sociodemográficas y condición al ingreso programa TB .	27
Tabla 2. Características clínicas, otra coinfección diferente TB, comorbilidad .....	28
Tabla 3. Métodos diagnósticos y de laboratorio positivo.....	29
Tabla 4. Resistencia a los antituberculosos .....	29
Tabla 5. Resultados de laboratorio hemograma, carga viral y linfocitos CD4 .....	30
Tabla 6. Recuento de linfocitos CD4.....	30
Tabla 7. Muerte por VIH, Tuberculosis, otra coinfección diferente TB, comorbilidad.* .....	31
Tabla 8. Muerte según características sociodemográficas, condición ingreso TB, diagnóstico previo o no de VIH. ....	32
Tabla 9. Muerte según las características clínicas.....	33
Tabla 10. Muerte y su relación con resultado de laboratorio clínico .....	34
Tabla 11. Comportamiento de algunas variables según diagnóstico previo y concomitante de VIH.....	35
Tabla 12. Muerte según el diagnóstico previo /concomitante de VIH y otras variables .....	36
Tabla 13. Regresión PH de Weibull .....	43
Tabla 14. Regresión de Weibull AFT función del tiempo. ....	44
Tabla 15. Estudios para comparar la incidencia VIH/TB y las características sociodemográficas .....	46
Tabla 16. Comparación según características clínicas. ....	47
Tabla 17. Comparación de estudios por resultados de laboratorio .....	48
Tabla 18. Comparación de estudios según el diagnóstico de laboratorio, clínico, radiológico y epidemiológico. ....	49
Tabla 19. Comparación con otros estudios: factores asociados a la mortalidad. ..	52

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquema general del estudio .....	26
Figura 2. Supervivencia global.....	37
Figura 3. Supervivencia según sexo .....	38
Figura 4. Supervivencia según la presencia de otra coinfección diferente TB .....	39
Figura 5. Supervivencia según comorbilidad .....	40
Figura 6. Supervivencia según la terminación o no del tratamiento TB .....	41
Figura 7. Supervivencia según el diagnóstico previo o concomitante VIH .....	42

## LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Aval del comité de ética Universidad Tecnológica de Pereira .....	61
Anexo 2. Aval de la secretaria de salud municipal de Pereira .....	62
Anexo 3. Aval del comité de ética Hospital Universitario San Jorge .....	63



## **1. INTRODUCCIÓN**

La tuberculosis es un problema de salud pública mundial, con 8 millones de casos nuevos y 2 millones de muertes cada año. (1). La coinfección con VIH asociada a la reactivación y diseminación incrementa la mortalidad. La actual prevalencia de coinfección VIH-tuberculosis en Latinoamérica no se conoce exactamente, se ha estimado 5,9% y las muertes atribuibles al VIH en 6,5% (2). Los estudios en Colombia han mostrado que la frecuencia de la infección por *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes con VIH fluctúa entre el 8 y 30%. (3). Por lo que se hace necesario conocer las características de los pacientes con coinfección VIH-tuberculosis y los factores asociados a la mortalidad en la ciudad de Pereira, Colombia.

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Desde la aparición de la pandemia del SIDA, la tuberculosis ha sido reconocida como una de las infecciones oportunistas más importantes en las personas infectadas por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), así mismo el VIH es un fuerte factor de riesgo para el desarrollo de tuberculosis (4).

Entre 1990 y 2005 la incidencia de Tuberculosis se ha incrementado a una tasa de 7% por año en los países donde la prevalencia de infección por VIH entre adultos es mayor al 5% y del 1,3% por año en los países donde la prevalencia de la infección por VIH es menor del 5% (5)

La coinfección por VIH-Tuberculosis es uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial. Según la Organización Mundial de la Salud en el 2012 casi el 15% de las personas diagnosticadas con Tuberculosis tenían coinfección por VIH y un total de 360.000 muertes se atribuyeron a esta coinfección. (6)

A nivel mundial la tuberculosis es la infección oportunista más frecuente que afecta a los individuos con VIH y sigue siendo la causa más común de muerte en los pacientes con estadio SIDA. (7). La incidencia mundial de tuberculosis asociada al VIH para el 2005 fue de 1.390.000 personas con un posterior descenso, pero a pesar de esto sigue siendo la causa más común de muerte entre los pacientes con SIDA, causando la muerte a 1 de cada 3 pacientes (33%).(8)

De los 9,4 millones de casos de Tuberculosis en el mundo en el 2009, la Organización Mundial de la Salud estimó que cerca de 1.0 a 1.2 millones (11 al 13%) estaban infectados por el VIH, con una aproximado real de 1.1 millones (12%). Así se evidencia el dramático impacto que resulta de la combinación de estas enfermedades. Dichas cifras evidencian que las personas con coinfección por VIH tienen una probabilidad 20 veces mayor de contagiarse de Tuberculosis en países con alta epidemia.(3)

En un estudio de cohorte realizado entre países con VIH y tuberculosis en pacientes en América Latina y Europa entre 2011 y 2013, se encontró que los factores de riesgo asociados a la mortalidad fueron: edad, sexo, religión, residencia, antecedente de uso de drogas inyectables, el tipo de diagnóstico de tuberculosis y la presentación clínica de esta enfermedad. Así mismo, la resistencia a fármacos anti-tuberculosos, el antecedente de infección por el virus de Hepatitis C, el recuento bajo de CD4 y el no inicio de la TARV. (9,10).

En el 2013 la OMS estimó 9 millones de nuevos casos de Tuberculosis, lo equivalente a 126 casos por cada 100.000 habitantes. Para este mismo año la coinfección VIH-Tuberculosis se estimó en 1.1 millones de casos, siendo mayor en África con un 34%. (10)

Con respecto a la mortalidad en el mundo para el 2013, se estimaron 1.5 millones de muertes por tuberculosis; 1.1 millones de estas muertes entre individuos sin infección por VIH y 360.000 muertes entre los pacientes con coinfección. (11)

La situación de la coinfección VIH-Tuberculosis en Colombia presentaba un sub registro considerable de la información hasta el año 2005, tiempo en el cual la notificación era incompleta y pocas entidades territoriales reportaban los casos al sistema de vigilancia en salud pública.(3).

### **3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

No se conoce una estadística regional con respecto a las características demográficas, clínicas y los factores asociados a la mortalidad por la coinfección VIH-tuberculosis en nuestra ciudad. Por lo tanto, es necesario la realización de este estudio que permita responder a la pregunta:

¿Cuáles son los factores asociados a la mortalidad de los pacientes con coinfección VIH-tuberculosis en la ciudad de Pereira entre Enero 2014 y Marzo 2016?

#### **4. JUSTIFICACIÓN**

La coinfección VIH-Tuberculosis es un problema de salud importante a nivel mundial, principalmente en países en vías de desarrollo. (2)

Se conoce que 14 millones de personas en el mundo presentan esta coinfección, siendo el 30% de las muertes por SIDA relacionadas a la tuberculosis y el 6% de las muertes por tuberculosis relacionadas con la infección por VIH(12); razón por la cual es importante conocer Cuál es la prevalencia de esta coinfección en nuestra comunidad.

En Pereira, se conoce un sólo estudio descriptivo de coinfección VIH-tuberculosis en el 2003 durante un periodo de 5 meses, encontrándose una prevalencia del 3,2%. Pero los reportes realizados por la Secretaria de Salud Municipal entre el 2014 al 2015 muestran un aumento en la coinfección con prevalencia nacional del 16,2% y para Pereira del 4,4%.(13,14).

Teniendo en cuenta que la coinfección por VIH-Tuberculosis es una causa importante de mortalidad en el mundo y dado que no se conocen estudios locales publicados de la actual prevalencia y de los factores asociados a la mortalidad en nuestra población, se necesita este estudio para describir las características demográficas y clínicas; así como los factores que influyen en la mortalidad por esta coinfección.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 OBJETIVO GENERAL**

Analizar la supervivencia de los pacientes con coinfección VIH y tuberculosis atendidos en la ciudad de Pereira entre enero 2014 y marzo 2016.

### **5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con coinfección VIH-tuberculosis atendidos en la ciudad de Pereira.
- Determinar la incidencia y prevalencia de VIH en los pacientes con Tuberculosis atendidos en la ciudad de Pereira.
- Calcular el riesgo al evento de mortalidad en los pacientes con coinfección VIH-Tuberculosis durante el tratamiento para tuberculosis.
- Determinar los factores asociados a la mortalidad en la coinfección VIH-tuberculosis en los pacientes atendidos en la ciudad Pereira entre enero 2014 y marzo 2016.

## 6. MARCO TEÓRICO

El *Mycobacterium tuberculosis* es un patógeno intracelular obligado, que afecta aproximadamente a un tercio de la población mundial (2 billones de personas) y es controlado por la respuesta inmune celular. La infección por *M. tuberculosis* afecta los pulmones, donde los macrófagos y las células dendríticas son infectadas generando una respuesta inmune que puede resolver la infección u ocasionar una Tuberculosis pulmonar primaria. (15).

La mayoría de los individuos controlan la infección por *M. tuberculosis* a largo tiempo por una respuesta inmune innata y adaptativa, lo que resulta en una infección latente por tuberculosis. (15) En pacientes sin infección por VIH, el 5 al 10% presentan reactivación de la infección durante sus vidas. En contraste con el 5 a 15% de los individuos con infección por VIH, en los cuales la reactivación de Tuberculosis latente ocurre en un 10% cada año y su riesgo de reactivación se incrementa cerca de 20 veces. (15) La infección por VIH incrementa el riesgo de adquirir primariamente una infección por *M. tuberculosis* de 2,2 a 5,5 veces. (15).

Las características clínicas de la coinfección VIH-Tuberculosis en los adultos consistente en infiltrados de tipo miliar e intersticial, adenopatía hiliar, derrame pleural, así como una forma de presentación meníngea y peritoneal (16). Contrario a lo que ocurre en la tuberculosis post primaria donde el compromiso es de lóbulos superiores y cavitaciones o por reactivación de una infección latente. (16).

La presentación clínica de la Tuberculosis en pacientes con VIH depende de su nivel de inmunosupresión. En pacientes con recuento de CD4 mayor a 200 células/mm<sup>3</sup> es más frecuente el compromiso pulmonar que el extra pulmonar. (17).

En un estudio realizado en el 2011 en Etiopía; se encontró que el recuento de linfocitos CD4 fue un predictor en la coinfección VIH-Tuberculosis; dado que si este se encuentra menor de 200 células/mm<sup>3</sup> el riesgo para la coinfección es de 2,9 veces comparado con un recuento de CD4 mayor a 350 células/mm<sup>3</sup>. (17).

La infección por VIH ha contribuido al aumento significativo en la incidencia mundial de tuberculosis, al generar un descenso en la inmunidad celular, el VIH altera la respuesta inmune frente a *M. tuberculosis* aumentando el riesgo de esta coinfección. (16),

A diferencia de la enfermedad causada por Micobacterias no tuberculosas (*M. avium intracelular*) la cual tiende a afectar a aquellas personas con recuentos de linfocitos CD4 más bajos, la presentación de Tuberculosis en pacientes con VIH se da en todo el espectro de inmunodeficiencia sin importar el número de CD4. (1).

La tuberculosis puede ocurrir en cualquier estadio de la enfermedad por VIH; esta coinfección depende del nivel de inmunosupresión. En los estadios tempranos de la enfermedad el comportamiento es similar a los pacientes no infectados VIH, siendo los pulmones los más comúnmente afectados, con presencia de fiebre, tos y lesiones radiológicas con cavitaciones. (17).

Los individuos con estado clínico avanzado de VIH tienen hasta 8,6 veces más riesgo de tener coinfección con tuberculosis comparado con otros estadios; ya que estos pacientes presentan más infecciones oportunistas (17).

La inmunidad mediada por células T CD4 y la función de los macrófagos son esenciales en el control de la infección con *M. Tuberculosis*. En aproximadamente el 5% de los individuos, no se contiene la infección tuberculosa primaria aguda, dando como resultado una infección pulmonar post-primaria, extra pulmonar o diseminada. En aproximadamente el 5% de los individuos en los que se controla la infección primaria (infección tuberculosa latente), la reactivación de la enfermedad activa se producirá décadas más tarde. El riesgo de desarrollar tuberculosis activa en un huésped inmuno competente infectado con *M. tuberculosis* es de aproximadamente 10% durante toda su vida. (18)

En un estudio de cohorte de Tuberculosis en Israel, la prevalencia de VIH entre 1999-2011; indica que la tasa de coinfección VIH y Tuberculosis fue del 4,6%, inferior al registrado en CDC, Canadá y Australia quienes publicaron una prevalencia del 5,5%, 6% y 5% respectivamente. (19).

La proporción de tuberculosis extra pulmonar de todos los pacientes con tuberculosis no fue estadísticamente diferente en los pacientes con coinfección comparado con los pacientes no VIH ( $p=0,7$ ). Sin embargo los pacientes con la coinfección tenían una proporción mayor de tuberculosis ganglionar, miliar y peritoneal comparado con los pacientes VIH negativos. (9,8% vs 7,6%, 2% vs 0,2% y 2,8 vs 1,4) respectivamente  $p=0,01$ . (20).

Pacientes con coinfección VIH-tuberculosis son más susceptibles a cepas resistentes, sea por mala adherencia o como consecuencia de problemas sociales. Este hallazgo pone de relieve la importancia de un diagnóstico y tratamiento precoz de la tuberculosis en pacientes infectados con VIH, con el fin de evitar resistencia al tratamiento anti tuberculoso y una mayor propagación de las micobacterias. (6,21)

Desde la década de 1980, el VIH ha sido uno de los principales factores que contribuyen a la reaparición de la tuberculosis en los países desarrollados y en vía de desarrollo. El virus del VIH ha cambiado la historia natural de la tuberculosis activa, así como ha marcado un impacto en los resultados epidemiológicos y clínicos de tuberculosis. (22)



Pacientes infectados por el virus del VIH tienen un riesgo anual de reactivación de la infección latente de tuberculosis entre 3 y 15% comparado con 0,01 a 0,1% para la población general (23).

Los estudios realizados en Brasil y otros países de alta carga de Tuberculosis han informado que varias características sociodemográficas y clínicas se encuentran asociadas significativamente con esta coinfección (24). En este estudio la prevalencia de coinfección VIH y tuberculosis fue del 19% entre los adultos mayores de 15 años. Se analizaron datos de 243.676 personas de las cuales 46.466 tenían coinfección VIH-tuberculosis y 197.210 tenían sólo Tuberculosis. (24).

Los factores que aumentaron el riesgo de esta coinfección fueron: sexo masculino (OR: 1,06) edad entre 20 y 39 años (OR 4,8), raza negra (OR 1,08) y el nivel de educación de 4 a 7 años (OR 1,13) (25-26).

La infección humana por el virus de la inmunodeficiencia (VIH) y la inmunosupresión asociada es un factor de riesgo importante para el desarrollo de la tuberculosis activa, ya sea mediante la adquisición de una nueva infección o reactivación de la tuberculosis latente (27).

Otros estudios; como el realizado en Escocia entre el 2000 y 2010; muestra una baja incidencia de tuberculosis y coinfección por el VIH menor del 3% de los casos (28). El grupo de edad en los coinfectados fue de 25 a 44 años y la edad media de 37 años, similar a la reportada en Inglaterra y Gales (34,7 años)(29). Los pacientes con coinfección VIH-tuberculosis eran casi nueve años menor que aquellos con sólo infección por tuberculosis, lo que sugiere que la infección por el VIH reduce la cantidad de tiempo para reactivar la Tuberculosis latente. (29) En este análisis la población estudiada mostró que la coinfección se asoció a una mayor probabilidad de afectación ganglionar o infección diseminada, lo que se atribuye a efectos de la inmunosupresión. (29).

En África Subsahariana, dos tercios de los pacientes con tuberculosis tenían coinfección por VIH y ésta es la causa más común de muerte entre los pacientes con SIDA en todo el mundo. (30).

En este estudio realizado en Etiopia, un total de 400 pacientes con VIH el recuento bajo de linfocitos CD4 se asoció de forma independientemente con la coinfección VIH-tuberculosis (30).

Aunque en el mundo; el número de pacientes de tuberculosis y VIH en tratamiento antirretroviral (TARV) mejoró en 2014 a 392.000 personas (equivalentes al 77% de los pacientes con tuberculosis notificados se sabe están coinfectados con el VIH), este número es sólo un tercio del previsto 1,2 millones de personas que viven con esta coinfección. (31)

Para el 2004, la OMS recomendó la ejecución de las actividades de colaboración para esta coinfección; y entre el 2005 al 2014, se estimó que 5,8 millones de vidas fueron salvadas por intervenciones tempranas en pacientes con VIH y tuberculosis. (31). La terapia antirretroviral es eficaz de reducir el riesgo de tuberculosis, incluso en personas con mayores recuentos de linfocitos CD4. El estudio CIPRA HT001 demostró que la TARV (terapia antirretroviral) a partir de un recuento de CD4 200 a 350 células/mm<sup>3</sup> comparado con recuento menor de 200 células/mm<sup>3</sup> redujo el riesgo de tuberculosis activa en un 50%. (32)

Cuando la terapia antirretroviral es iniciada en un paciente con VIH se ha demostrado nuevas manifestaciones clínicas secundarias a una respuesta inmune conocida como síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (IRIS), que corresponde a una respuesta inmune exagerada que causa una disfunción orgánica dado por: neumonitis, síndrome de Distress Respiratorio del adulto, linfadenitis, hepatitis, compromiso del sistema nervioso central, falla renal y epididimitis. (33).

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (IRIS) es especialmente común en individuos VIH positivos, cuando el tratamiento antituberculoso es iniciado recientemente al diagnóstico de VIH. (33,34)

Desde 1990 el tratamiento de la coinfección VIH-Tuberculosis ha tenido un cambio significativo, debido a la introducción temprana de la Terapia antirretroviral, la cual ha demostrado en varios estudios aleatorizados controlados, ser beneficiosa cuando se introduce en los dos primeros meses del tratamiento para la tuberculosis.(34) Demostrándose una mayor mortalidad en el grupo pacientes con recuento de linfocitos CD4 menor de 50 células/mm<sup>3</sup>. (34). Uno de estos estudios; el SAPIT mostró que el inicio de la terapia antirretroviral temprana durante el tratamiento de la tuberculosis presentó tasas más altas de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (IRIS), con una mayor duración de la hospitalización.(35) Estos hallazgos fueron igualmente relevantes para los pacientes con recuento de linfocitos CD4 menor de 50 células/mm<sup>3</sup>.(35) Los pacientes con coinfección VIH-tuberculosis que iniciaron terapia antirretroviral (TARV) en las primeras cuatro semanas tuvieron una incidencia de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (IRIS) de 23,1 por 100 personas/año; comparado con los pacientes que recibieron terapia antirretroviral (TARV) cuatro semanas después de la fase intensiva del tratamiento anti tuberculoso en el cual la incidencia del IRIS fue de 12,3 por 100 personas/año.(35) Por último los pacientes que recibieron terapia antirretroviral (TARV) al finalizar el tratamiento para tuberculosis la incidencia de IRIS fue sólo de 5,6 por 100 personas/año.(35) Lo anterior muestra que la incidencia de IRIS se relaciona directamente con el recuento de linfocitos CD4; cuyo valor fue menor de 50 células/mm<sup>3</sup>, entre 50 a 200 células/mm<sup>3</sup> y mayor a 200 células/mm<sup>3</sup> en los grupos de tratamiento respectivos. (35)

Finalmente, en los pacientes con inmunodeficiencia grave cuyo recuento de

linfocitos CD4 es menor de 50 células/mm<sup>3</sup>, se considera que el riesgo de presentar IRIS es cinco veces más cuando el inicio de la terapia antiretroviral (TARV) se hace de forma temprana. A diferencia de cuando el recuento de linfocitos CD4 es mayor a 50 células/mm<sup>3</sup>, en donde no se encontró beneficio de supervivencia al iniciar la terapia antiretroviral (TARV) en las primeras cuatro semanas. (35)

Por otra parte en el estudio CAMELIA, se evaluaron las tasas y los factores asociados a la mortalidad en los pacientes coinfectados por VIH-tuberculosis en la población de Cambodia con un recuento linfocitos CD4 menor de 200 células/mm<sup>3</sup>. (36). Estos pacientes fueron aleatorizados en dos grupos: Los que tuvieron inicio de terapia antiretroviral (TARV) temprana (dos semanas después del inicio del tratamiento para tuberculosis); los que recibieron terapia antiretroviral (TARV) tardía (ocho semanas después del inicio del tratamiento para tuberculosis). La mortalidad se estimó en el 22,5% de los pacientes; 8,3 muertes por 100 personas/año en el grupo de pacientes con terapia antiretroviral (TARV) temprana y 13,8 muertes por cada 100 personas/año en el grupo de terapia antiretroviral (TARV) tardía  $p=0,02$ . (36). La tuberculosis primaria ocasionó el 28% de las muertes, el 19% se debieron a otras coinfecciones distintas a la Tuberculosis. (36).

Los factores independientes asociados con la mortalidad VIH- tuberculosis en las primeras 26 semanas fueron: edad, IMC, hemoglobina, la interrupción y resistencia del tratamiento antituberculoso, la forma de presentación como Tuberculosis diseminada. Por lo tanto, a pesar de la introducción de la terapia antiretroviral (TARV) la mortalidad por Tuberculosis sigue en aumento entre los pacientes infectados por VIH. (36)

Para el diagnóstico de la tuberculosis se cuenta con la presencia de criterios clínicos, radiológicos y epidemiológicos. Así como también se requiere la identificación del microorganismo ácido alcohol resistente en esputo; lavado bronco alveolar, biopsia de cualquier órgano, estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) u orina. (33).

En pacientes con coinfección VIH y Tuberculosis pulmonar la sensibilidad del esputo es cerca del 50% al 70% (para identificar 10 a la 4 organismo por mililitro); con cultivo positivo puede aumentar hasta un 90% (con un límite de hasta 10 organismo por mililitro) cifras similares a lo encontrado en adultos inmuno competentes con reactivación de tuberculosis. A diferencia de los pacientes VIH positivos en los cuales esta sensibilidad disminuye, dado que los resultados de esputo y cultivo pueden ser negativos. (33-37)

En 2010 la Organización Mundial de la Salud (OMS) consideró que el Gen Xpert como una prueba diagnóstica precisa superior a la baciloscopia; con una sensibilidad superior al 89% en pacientes con baciloscopia positiva y del 67%

cuando la baciloscopia es negativa. (38)

Otros estudios más recientes han documentado la detección en orina; Lipoarabinomano (LAM) el cual se ha demostrado tener una mayor sensibilidad y especificidad en pacientes con recuentos de linfocitos CD4 más bajos (menor de 200 células/mm<sup>3</sup>) y en aquellos con diseminación hematológica. (38)

En cuanto al tratamiento con esteroides, asociado a la terapia antituberculosa, se ha debatido el beneficio que tienen los esteroides en la reducción de la mortalidad en pacientes con tuberculosis pulmonar, encontrándose su utilidad principalmente en pacientes con manifestaciones severas; como tuberculosis miliar y en pacientes que requieran ventilación mecánica invasiva. No obstante, es muy claro el beneficio de la cortico terapia en pacientes con tuberculosis meníngea y pericárdica. (38)

El régimen de tratamiento antituberculosos para pacientes con infección VIH-Tuberculosis se estandariza a partir de 6 meses; una fase inicial de dos meses: Isoniazida, Rifampicina o Rifabutina, Pirazinamida y Etambutol, seguido de una segunda fase de cuatro meses: Isoniazida más Rifampicina.(39). La extensión del tratamiento se hará en casos de compromiso extra pulmonar y la presencia de resistencia a los antituberculosos. (39)

La detección de Tuberculosis multidrogoresistente (MDR-TB) y extensivamente resistente (XDR-TB) es de obligatoriedad para todos los pacientes que se encuentran en el programa de TB. Dado que estas dos condiciones se asocian con un aumento en las tasas de mortalidad en los pacientes con VIH tanto en nuestro país como a nivel mundial, especialmente en África sub-Sahariana. (40). Así mismo el inicio de la terapia antiretroviral en los pacientes con VIH ha demostrado ser de impacto para evitar que estos pacientes presenten coinfecciones asociadas. En una revisión sistemática y meta análisis realizado en el 2010 se revisaron 11 estudios en países en vía de desarrollo, se demostró el efecto protector que tiene la terapia antiretroviral en el desarrollo de la tuberculosis; encontrando una reducción del riesgo del 65% en la incidencia de Tuberculosis en todos los recuentos de linfocitos CD4. La reducción del riesgo del 57% en pacientes con recuento de CD4 menor de 350 células y el mayor impacto en recuentos de CD4 menor de 200 células; con una reducción total del 84% en la incidencia de tuberculosis (41).

Para Colombia, en el 2015 se presentaron 12.918 casos de Tuberculosis, siendo la presentación pulmonar el 81,4 %(10.519 casos) y la manifestación extra pulmonar en el 18,4% (2.385 casos)(14). Para este año la tasa de incidencia de Tuberculosis en general fue de 24,2 casos por cada 100.000 habitantes, los casos de tuberculosis pulmonar fueron de 19,5 casos por cada 1000.000 habitantes. La mayor incidencia de tuberculosis se presentó en el Amazonas (72,1 casos por

cada 100.000 habitantes), seguido de Risaralda (47,2 casos por cada 100.000 habitantes) y Chocó con (45,4 casos por cada 100.000 habitantes). (14). La coinfección por VIH-Tuberculosis fue del 16,2% con un total de 2.089 casos. El 86,3 % (1.803) de los casos tenían diagnóstico previo de VIH, el 48,3 % (1.009) se encontraban recibiendo terapia antiretroviral (TARV). El 52,2% de los casos tenían profilaxis con Trimetoprim sulfametoxazol (14). De los 2089 casos de coinfección VIH-Tuberculosis, 1.529 (73,2%) fueron Tuberculosis pulmonar y 560 (26,8%) Tuberculosis extra pulmonar (14). En la distribución de los casos de coinfección VIH-tuberculosis por entidad territorial en ese mismo año; se encontró en Antioquia 422 casos (20,2%), seguido del Valle del Cauca 299 casos (14,3%), Bogotá 288 casos (13,8 %), Barranquilla 123 casos (5,9%) y Risaralda con 91 casos (4,4%). (14)

Con respecto a la coinfección VIH-tuberculosis en Pereira, se conoce un sólo estudio descriptivo realizado en el 2003; donde se tomaron todos los pacientes con diagnóstico de tuberculosis de la red pública de atención primaria durante un período de 5 meses. Se describieron 94 pacientes con tuberculosis; 90,4% tenían Tuberculosis pulmonar y una prevalencia de coinfección con VIH del 3,2% con intervalo de confianza 95%.(0,7-9,04) (13).

Posteriormente en Armenia, se realizó otro estudio retrospectivo entre 2000 y 2010 para evaluar el comportamiento de la coinfección VIH-Tuberculosis. En la cual se documentó una prevalencia de VIH-TB del 6,8% (113 pacientes), siendo la presentación clínica extra pulmonar en el 25 % de los casos y pulmonar en el 75%. En este estudio la tasa de mortalidad fue del 38,9% (44 casos) en pacientes coinfectados; de los cuales el 27,2% se asoció a otros eventos y en el 25 % la causa fue indeterminada.(3). La infección por VIH es el mayor factor de riesgo para que se genere la reactivación de la tuberculosis latente. El diagnóstico temprano de la infección por VIH representa una importante prevención para desarrollo de Tuberculosis, haciendo de esta forma posible disminuir el riesgo de coinfección y mortalidad por ambas enfermedades (34).

## **7. METODOLOGÍA**

### **7.1 TIPO DE ESTUDIO**

Estudio analítico de cohorte. Se recolectó información de los pacientes que hacen parte del programa de Tuberculosis de la Secretaría de Salud Municipal de Pereira, entre enero 2014 a marzo 2016.

### **7.2 POBLACIÓN**

La unidad de análisis incluyó todos los registros de historia clínica de los pacientes con coinfección VIH-tuberculosis que se encuentran en el programa de Tuberculosis en ocho centros de atención hospitalaria y ambulatoria en la ciudad de Pereira entre 1 de enero 2014 y el 31 de marzo de 2016.

### **7.3 MUESTRA**

No se calculó muestra ya que se incluyeron todos los pacientes adscritos al programa de Tuberculosis que tuvieran coinfección con VIH. Sólo se excluyeron los registros incompletos. El seguimiento se determinó por la duración del tratamiento anti tuberculoso como un mínimo de 9 meses.

### **7.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Se incluyeron todos los registros de pacientes que se encontraban en el programa de Tuberculosis y que tuvieran coinfección con VIH, independiente de la edad, entre el 1 enero 2014 al 31 de marzo 2016.

### **7.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Registros clínicos incompletos que no permitieron el análisis de la información.

### **7.6 LUGARES DE RECLUTAMIENTO**

Hospital Universitario San Jorge, Clínica Comfamiliar, Clínica Los Rosales, Clínica de Cafesalud (Esimed), Unión HAART, SIES salud, Grupo VIDHA, Medicina Integral.

### **7.7 DESENLACE**

El desenlace fue la muerte por cualquier causa (asociado a VIH, tuberculosis, otra coinfección y enfermedad médica).

Fueron censurados los pacientes que al finalizar el seguimiento de mínimo 9 meses, se encontraran vivos, presentaran abandono al tratamiento y que su muerte fuera por una causa incidental o externa.

## **7.8 VARIABLES**

Las variables sociodemográficas que se incluyeron: edad, sexo, peso, régimen de afiliación.

Las variables clínicas: diagnóstico previo o concomitante de VIH (previo más de 6 meses del diagnóstico de Tuberculosis y concomitante menos de 6 meses o al mismo tiempo del diagnóstico de tuberculosis) (9,42), recuento de linfocitos CD4 y carga viral al momento del diagnóstico de Tuberculosis; presentación clínica de la Tuberculosis (pulmonar y extra pulmonar), métodos diagnósticos de laboratorio positivo (baciloscopia, cultivo, biopsia, test ADA, PCR) e imagenológico. El diagnóstico también se podía en caso de no tener aislamiento microbiológico; según las manifestaciones clínicas, por imagen y epidemiológicas. Se evaluó la sensibilidad al tratamiento anti-tuberculoso y la presencia de otras coinfecciones oportunistas (neumocistosis, toxoplasmosis, micosis profundas entre otras) y la presencia de comorbilidades (enfermedad médica). Finalmente se tuvieron en cuenta las condiciones al egreso del programa de Tuberculosis: Terminado, curado, pérdida en el seguimiento y fracaso.

## **7.9 RECOLECCIÓN DE DATOS**

Se diseñó un instrumento para la recolección de la información con base en los objetivos y las variables requeridas. La información se recolectó a partir de la revisión de la base de datos de la secretaria de Salud Municipal de Pereira y se revisaron las historias clínicas en los centros de atención hospitalario y ambulatorio.

La información de las variables fue tabulada en tabla de Excel y se exportó la base de datos al Programa STATA para el análisis univariado y bivariado.

## **7.10 PLAN DE ANÁLISIS**

Para disminuir los sesgos se realizaron revisiones de las historias clínicas en los centros de atención hospitalario y ambulatorio.

Las variables cuantitativas se informaron como medidas promedio; media con su desviación estándar y las variables cualitativas como proporciones y prevalencias con sus respectivos intervalos de confianza. La relación entre las variables se realizó por Chi cuadrado y prueba exacta de Fischer. El análisis multivariado se realizó por regresión PH de Weibull con HR y AFT Weibull en función al tiempo.

El análisis de supervivencia se realizó por Kaplan Meier; que corresponde al tiempo transcurrido desde el tiempo  $t_0$  hasta un tiempo  $t_k$  donde la supervivencia es la diferencia de  $t_k - t_0$ .

El desenlace es la muerte asociado a VIH, Tuberculosis, otra coinfección y enfermedad médica; durante el tiempo mínimo 9 meses de seguimiento que corresponde al tiempo de tratamiento anti tuberculoso. Los pacientes que no presentaron el desenlace se censuraron; es decir aquellos que llegaron vivos, los que se perdieron durante el seguimiento, fracasaron en el tratamiento y aquellos que murieron por una causa incidental o externa.



## **8. ASPECTOS BIOÉTICOS**

Se contó con la aprobación del Comité de Ética de la Universidad Tecnológica de Pereira, así como el comité de aprobación del Hospital Universitario San Jorge y La Clínica Comfamiliar de la ciudad de Pereira.

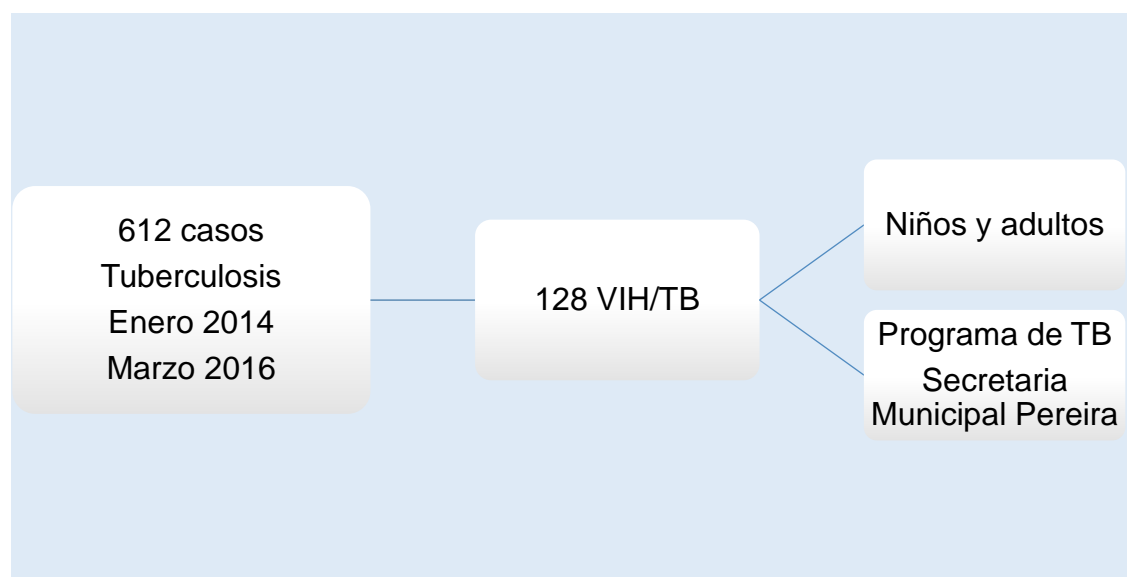
Según el artículo 11 de la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, para la cual se establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud; se consideró esta investigación sin riesgo. Dado que no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada a las variables fisiológicas, psicológicas y sociales. Además de que comprendió la recolección de información retrospectiva por medio de la consulta en la historia clínica del paciente con el aval del custodio de la historia clínica. Se consideró además que el estudio se ajustó a los principios éticos y científicos y por lo tanto no requirió consentimiento informado y escrito del sujeto o su representante legal.

## 9. RESULTADOS

### 9.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y CONDICIÓN DE INGRESO AL PROGRAMA TB

Se contabilizaron entre enero 1 del 2014 a marzo 31 del 2016 un total de 612 casos de tuberculosis en la ciudad de Pereira. De los cuales 128 casos tuvieron coinfección VIH-tuberculosis que corresponden al 20,9%.

**Figura 1. Esquema general del estudio**



Fuente: Elaboración propia

La coinfección predomina en el sexo masculino (81,2%) la media para la edad fue de 37,6 años (DS 14,11 años) con mínimo de 11 años y máximo de 79 años y media del peso 54,61 kg(DS 10,95). El 92,1% de los pacientes procedían de áreas urbanas y el régimen de afiliación subsidiado se encontró en el 56,2% de los casos, seguido del contributivo en 30,4%. Se encontró 22 pacientes habitantes de la calle y 1 paciente desplazado. La mayoría fueron casos nuevos de tuberculosis (107) correspondiente al (83,5%).

De los 128 casos de coinfección por VIH-Tuberculosis, 70 pacientes tenían un diagnóstico previo de VIH(más de 6 meses previos al diagnóstico de Tuberculosis) que corresponde al 54,7%.(9,42). El 55,46 % de los pacientes habían recibido terapia antiretroviral (TARV).

**Tabla 1. Características sociodemográficas y condición al ingreso programa Tuberculosis**

Sexo	Número	%
Femenino	24	18,7
Masculino	104	81,2
Procedencia	Número	%
Urbana	118	92,2
Rural	10	7,8
Régimen de afiliación	Número	%
Subsidiado	72	56,25
Contributivo	39	30,4
Vinculado	17	13,28
Edad (años) rango	Media (años)	DS
11-79	37,6	14,11
Peso (kg) rango	Media (kg)	DS
26-88	54.61	10,95
Condición Ingreso TB	Número	%
Nuevo	107	83,59
Recaída	11	8,59
Abandono	8	6,25
Fracaso	2	1,56
Diagnóstico VIH	Número	%
Diagnóstico previo de VIH	70	54,7
Diagnóstico concomitante VIH	58	45,3
Terapia antiretroviral	Número =71	55,46%

Fuente: elaboración propia

## **9.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, OTRA COINFECCIÓN DIFERENTE A TB Y COMORBILIDAD**

La presentación pulmonar fue la más frecuente en 80 casos que corresponde al (62,5%) seguido de la extra pulmonar 48 casos correspondiente al (37.5%).

De la forma clínica extra pulmonar, la tuberculosis meníngea fue la principal causa, seguido por la ganglionar y la pleural con un 25%, 21,9% y 18,75% respectivamente.

En el 38,28% de los pacientes se reportó otra coinfección diferente a la tuberculosis; encontrándose la Infección por *Pneumocystis jirovecii* en un 30,3% seguido de la infección por *Toxoplasma gondii* (Encefalitis) en un 28,78% y por micosis profundas en 16,66%. Sólo el 10,15% de los pacientes tuvieron una

comorbilidad asociada: bacteremia, hipotiroidismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y tromboembolismo pulmonar.

**Tabla 2. Características clínicas, otra coinfección diferente TB, comorbilidad**

Presentación	Número	%
Pulmonar	80	62,5
Extra pulmonar	48	37,5%
Extra pulmonar	Número	%
Meníngea	12	25
Ganglionar	11	21,9
Pleural	9	18,75
Miliar	8	16,6
Peritoneal	2	4,16
Pericárdica	1	2,08
Mixta	5	10,42
Otra coinfección	Número	%
No coinfección	79	61,71
Si coinfección	49	38,28
Cuál coinfección	Número	%
Neumocistosis	20	30,3
Toxoplasmosis	19	28,7
Micosis profunda	11	16,6
Sífilis	9	13,6
Candidiasis	6	9,09
Neurosífilis	1	1,51
Comorbilidad	Número	%
No comorbilidad	115	89,8
Si comorbilidad	13	10,15

Fuente: Elaboración propia

### 9.3 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS Y DE LABORATORIO POSITIVO

Los métodos diagnósticos positivos por laboratorio fueron principalmente baciloscopia seguido del cultivo y test ADA con 51,37%, 27,52% y 9,15% respectivamente. Otros métodos diagnósticos utilizados fueron el criterio clínico en 80 casos que corresponde al (43,47%) seguido del radiológico en 67 casos que corresponde al (36,41%) y epidemiológico en 37 casos correspondiente al (20,1%). No se usaron métodos moleculares, ya que a la fecha del estudio no se encontraban disponibles en la ciudad.

**Tabla 3. Métodos diagnósticos y de laboratorio positivo**

Diagnóstico	Número*	%
Clínico	80	43,47
Radiológico	67	36,41
Epidemiológico	37	20,1
Diagnóstico Laboratorio positivo	Número**	%
Baciloscopia	56	51,37
Cultivo	30	27,52
Test de ADA	10	9,15
Biopsia	8	7,37
PCR	5	4,58

\*corresponde a 184 otros métodos diagnósticos \*\* corresponde a 109 pruebas de laboratorio positivos

Fuente: Elaboración propia

#### 9.4 RESISTENCIA A LA TERAPIA ANTITUBERCULOSA

Se encontró que el 62,5% de los casos de coinfección VIH-Tuberculosis no presentaron resistencia a la terapia anti-tuberculosa; pero en el 37,5% de los casos no se realizó la prueba de sensibilidad. El 10% de los pacientes tuvieron resistencia; 7 pacientes con monoresistencia a la Isoniazida y 1 caso de multidrogoresistencia. Las pruebas usadas para la detección de resistencia a la terapia anti tuberculosa fue el método automatizado de cultivo líquido (BACTEC MGIT960) y para la detección de resistencia a la rifampicina, prueba molecular por Gen Xpert –MTB/RIF, por lo que el paciente se trató como multidrogoresistente.

**Tabla 4. Resistencia a los antituberculosos**

Prueba de resistencia	Número=80*	%
No resistencia	72	90
Si resistencia	8	10

\*En 48 pacientes no se realizó prueba de resistencia a los antituberculosos

Fuente: Elaboración propia

#### 9.5 REPORTE DE HEMOGRAMA, CARGA VIRAL Y LINFOCITOS CD4

La media de los paraclínicos de laboratorio encontrados en nuestro estudio fueron: hemoglobina 10,75 g/dl (DS 2,62), leucocitos 6.148 mil/ml (DS 3450,1), linfocitos 1.355 células/mm<sup>3</sup> (DS 1070,49), recuento de linfocitos CD4 153,6 células/mm<sup>3</sup> (DS 143,4), carga viral de VIH 435.817 copias/ml (DS 1.133.652,5) y el recuento de plaquetas de 251.758 mil/mm<sup>3</sup> (DS 139.851).

Sólo 96 pacientes tuvieron reportes de laboratorio, esto explicado por la muerte de forma rápida, y en otros casos por la ausencia de reportes en las historias clínicas revisadas.

En cuanto al recuento de linfocitos CD4, el 28% tuvieron un recuento mayor a 200 células/mm<sup>3</sup>, seguido por un recuento menor de 50 células/mm<sup>3</sup> en el 27%.

**Tabla 5. Resultados de laboratorio hemograma, carga viral y linfocitos CD4**

Hemoglobina (g/dl)	Media (g/dl)	DS	Mediana (g/dl)
3,7-17,3	10,75	2,62	10
Leucocitos rango	Media (mm <sup>3</sup> )	DS	Mediana (mm <sup>3</sup> )
460-18460	6148	3450,1	5280
Linfocitos rango	Media (cél/mm <sup>3</sup> )	DS	Mediana (cél/mm <sup>3</sup> )
110-6730	1355	1070,49	1085
Plaquetas rango	Media (mm <sup>3</sup> )	DS	Mediana (mm <sup>3</sup> )
15670-587400	251758	139851	219500
Carga viral rango	Media (copias/ml)	DS	Mediana (copias/ml)
0-10.000.000	435817	1.133.652,5	124775
Linfocitos CD4 rango	Media (cél/mm <sup>3</sup> )	DS	Mediana (cél/mm <sup>3</sup> )
2-657	153,6	143,4	115,5

\*Los pacientes con reportes de paraclínicos fueron 114. En 14 casos sin reporte.

Fuente: Elaboración propia

**Tabla 6. Recuento de linfocitos CD4**

Linfocitos CD4 (células/mm <sup>3</sup> )	Número=96	%
CD4 menor 50	26	27
CD4 50-100	21	21,8
CD4 100-200	22	23
CD4 mayor a 200	27	28

\*Los pacientes con reporte de Linfocitos CD4 fueron 96. En 32 casos sin reportes de paraclínicos.

Fuente: Elaboración propia

## 9.6 TERMINACIÓN DEL PROGRAMA DE TUBERCULOSIS

De los 128 pacientes con coinfección VIH y tuberculosis, sólo 42 casos terminaron el tratamiento anti tuberculoso y 17 casos fueron declarados curados lo que corresponde al 47,65%. Encontrándose que la mayoría de los pacientes no terminaron el tratamiento, se perdieron durante el seguimiento y tuvieron fracaso.

*Tabla 6: Terminación del programa de tuberculosis*

	Número	%
No terminaron	41	32,03
Terminado	42	34,37
Perdido seguimiento	20	14,06
Curado	17	13,28
Fracaso	8	6,25

## 9.7 DESENLACE: MUERTE

De los 128 pacientes con coinfección VIH-tuberculosis entre enero 1 del 2014 y marzo 31 del 2016; 54 pacientes murieron correspondiente al 42,2%. Las causas de la muerte fueron asociadas a VIH, tuberculosis, otra coinfección diferente a Tuberculosis y una muerte debida a enfermedad médica.

Siendo censurados aquellos pacientes que llegaron vivos al final del seguimiento, así como también aquellos que se perdieron y fracasaron al tratamiento anti tuberculoso.

**Tabla 7. Muerte por VIH, Tuberculosis, otra coinfección diferente TB, comorbilidad \***

Muerte	Número N=128	%
No murieron	74	57,8
Murieron	54	42,2

\*corresponde a una enfermedad médica.

Fuente: Elaboración propia

## 9.8 ANÁLISIS BIVARIADO:

**9.8.1 Pacientes que murieron y su relación según características sociodemográficas, condición de ingreso al programa TB y diagnóstico previo de VIH.** De los pacientes que murieron 41 fueron de sexo masculino y 13 sexo femenino, que corresponden al (75,9% y 24,1% respectivamente), no se encontró diferencia significativa entre ambos sexos con respecto a la muerte  $p=0,187$ .

Tampoco se encontró diferencia significativa con respecto a la procedencia, la mayoría de los que murieron (49 casos) eran de zona urbana y (5 casos) de zona rural  $p=0,602$ ; al igual que tampoco se encontró diferencia con respecto a la media de edad para los que murieron de 38,6 años (DS 14,63) a diferencia de los que vivieron media de 37 años (DS 13,7)  $p=0,788$ .

Es de resaltar que la media del peso entre los pacientes que murieron fue mucho menor con respecto a los que vivieron con una diferencia significativa  $p=0,020$ .

No se encontraron diferencias significativas entre la muerte y el tener una diagnóstico previo de VIH en 26 casos o concomitante de VIH en 28 casos ( $p=0,450$ ) al igual que al comparar la condición de ingreso como nuevo en el programa de Tuberculosis en 44 casos de los que murieron con  $p=0,58$ .

**Tabla 8. Muerte según características sociodemográficas, condición ingreso TB, diagnóstico previo o no de VIH.**

Variable	Vivos n=74	Muertos n=54	Valor de p
Sexo masculino	63	41	0,187
Sexo femenino	11	13	-
Procedencia Urbano	69	49	0,602
Procedencia rural	5	5	-
Edad : Media (años)	37 (DS13,7)	38,6 (DS 14,63)	0,788
Peso :Media (kg)	68,3 (DS 71,6)	52 (DS 9,93)	0,020
Condición ingreso nuevo	63	44	0,58
Diagnóstico previo VIH*	44	26	0,450
Diagnóstico concomitante VIH**	30	28	-

\*Diagnóstico previo de VIH más de 6 meses del diagnóstico de TB. \*\*diagnóstico concomitante de VIH menos de 6 meses o al mismo tiempo que el diagnóstico de TB.

Fuente: Elaboración propia

**9.8.2 Muerte según las características clínicas:** De los 54 pacientes que murieron el 63% tuvieron Tuberculosis pulmonar lo que correspondió a (34 casos). Veinte pacientes que fallecieron presentaron como manifestación tuberculosis extra pulmonar, principalmente la forma meníngea seguida por la presentación miliar.

La mayoría de los pacientes que murieron (32 casos) tuvieron otra coinfección diferente a la tuberculosis con una diferencia significativa entre los que no



murieron (17 casos) con una  $p=0,000$ , lo mismo ocurrió entre los paciente que murieron teniendo una comorbilidad asociada (9 casos) frente a los que vivieron (4 casos) con una  $p=0,037$ .

**Tabla 9. Muerte según las características clínicas**

Variable	Vivos n=74	Muertos n=54	Valor de p
Compromiso pulmonar	46	34	0,926
Otra coinfección	17	32	0,000
Si comorbilidad	4	9	0,037

Fuente: Elaboración propia

**9.8.3 Muerte según resultados en laboratorio clínico:** El 27,8% de estos pacientes tuvieron recuento de linfocitos CD4 menor de 50 células/mm<sup>3</sup>, seguido 20,4 % con recuento CD4 entre 50 y 100 células/mm<sup>3</sup>; 11,1% con recuento entre 100-200 células/mm<sup>3</sup> y el otro 11,1% con un recuento mayor a 200 células/mm<sup>3</sup>. No se encontró reporte de CD4 el 29,6% de los pacientes.

Se encontró una diferencia significativa entre la mortalidad y el tener recuento de CD4 menor de 50 células/mm<sup>3</sup> en 15 pacientes que murieron frente a 11 pacientes que vivieron con  $p=0,027$ . Contrario a lo que ocurrió cuando el recuento de CD4 fue mayor a 200 células/mm<sup>3</sup>, presentándose este como un factor protector para morir con  $p=0,030$ .

Con respecto a la media de laboratorio clínico: los pacientes que murieron tuvieron un nivel de hemoglobina menor de 10g/dl (9,47 g/dl DS 1,89) a diferencia de los que vivieron (11,78 g/dl DS 2,68) con una significancia estadística  $p=0,001$ . Similar ocurrió con la media del recuento de plaquetas, siendo menor entre los que murieron (225.763/mm<sup>3</sup> DS 152.992/mm<sup>3</sup>) comparado entre los que vivieron (272.801/mm<sup>3</sup> DS 125.556/mm<sup>3</sup>) con una diferencia significativa  $p=0,049$ .

**Tabla 10. Muerte y su relación con resultado de laboratorio clínico**

Variable (media)	Vivos n=74	Muertos n=54	Valor de p
CD4 menor 50 cél/mm3	11	15	0,027*
CD4 50-100 cél/mm3	10	11	0,17
CD4 100-200 cél/mm3	16	6	0,179
CD4 mayor a 200 cél/mm3	21	6	0,030**
Hemoglobina (g/dl)	11,78 (DS 2,68)	9,47 (DS 1,89)	0,001*
Plaquetas (mm3)	272801 (DS 125556)	225763 (DS 152992)	0,049*

\*Son estadísticamente significativas. \*\*factor protector

Fuente: Elaboración propia

**9.8.4 Comportamiento de algunas variables según el diagnóstico previo y concomitante de VIH:** Entre los pacientes con diagnóstico previo (es decir más de 6 meses del diagnóstico de VIH) y los pacientes con diagnóstico concomitante (menos de 6 meses del diagnóstico de VIH) no se encontraron diferencias significativas con respecto a la media de la edad entre los pacientes con diagnóstico previo (37,1 años DS 13,95) y diagnóstico concomitante (38 años DS 14,28) con  $p=0,74$ ; igual ocurrió con respecto a la media del peso en pacientes con diagnóstico previo (56,8 kg DS 12,6) y con diagnóstico concomitante (63,9 kg DS 68,03) con  $p=0,48$ .

Con respecto al sexo: femenino y masculino no se obtuvo diferencias significativas entre ambos al ser comparados entre los pacientes con diagnóstico previo de VIH (10 mujeres y 35 hombres) frente a los pacientes con diagnóstico concomitante de VIH (14 mujeres y 69 hombres) con  $p=0,48$ .

El tener otra coinfección diferente a la tuberculosis se encontró de igual manera entre los pacientes con diagnóstico previo de VIH (14 casos) y los pacientes con diagnóstico concomitante (35 casos) con  $p=0,219$ . Similarmente se comportó con respecto al tener una comorbilidad, entre los pacientes con diagnóstico previo de VIH (4 casos) frente a los que tuvieron un diagnóstico concomitante de VIH (9 casos) con  $p=0,49$ .

Según la media de la hemoglobina se encontró un nivel menor de hemoglobina en los pacientes que tuvieron diagnóstico concomitante de VIH (10,37 g/dl DS 2,54) frente a (11,54 g/dl DS 2,63) en los pacientes con diagnóstico previo de VIH marcando una diferencia significativa  $p=0,025$ . No ocurrió lo mismo en cuanto a la media del recuento plaquetario en los pacientes con diagnóstico previo de VIH (241.430/mm3 DS 139.730,2) frente a los pacientes con diagnóstico concomitante de VIH (256.720/mm3 DS 140.551,7) con  $p=0,58$ .

**Tabla 11. Comportamiento de algunas variables según diagnóstico previo y concomitante de VIH.**

Variable (media)	Diagnóstico previo	Diagnóstico concomitante	Valor de p
Edad (años)	37,1 DS(13,95)	38 DS(14,28)	0,74
Peso (kg)	56,8 DS(12,60)	63,9 DS(68,03)	0,48
Sexo femenino	10	14	0,483
Sexo masculino	35	69	0,483
Otra coinfección	14	35	0,219
Si comorbilidad	4	9	0,49
Hemoglobina (gr/dl)	11,54 DS(2,63)	10,37 DS(2,54)	0,025*
Plaquetas (mm3)	241430 DS(139730,2)	256720 DS(140551,7)	0,58

\*Estadísticamente significativo

Fuente: Elaboración propia

**9.8.5 Muerte según el diagnóstico previo/concomitante de VIH y otras variables:** Los pacientes que murieron con diagnóstico previo de VIH tuvieron una media de peso menor (52,2 kg) con respecto a los que vivieron (60,8 kg) con una diferencia significativa  $p=0,020$ ; a los pacientes que murieron y tenían diagnóstico de VIH concomitante  $p=0,19$ .

Al mismo tiempo se murieron más los pacientes con diagnóstico concomitante de VIH y un recuento de linfocitos CD4 menor de 50 células/mm<sup>3</sup>  $p=0,002$ , Pero los pacientes que tuvieron un recuento de CD4 mayor de 200 células/mm<sup>3</sup> tuvieron menos mortalidad (factor protector)  $p=0,039$ .

No se encontró una relación directa entre recuento de linfocitos CD4 y la muerte en los pacientes con diagnóstico previo de VIH.

El tener una hemoglobina baja aumenta el riesgo de mortalidad entre los pacientes que tenían un diagnóstico previo y concomitante de VIH (9,75 g/dl y 9,3 g/dl respectivamente) con  $p=0,000$  y  $p=0,0001$  respectivamente. Con respecto a la media del recuento de plaquetas fue menor entre los pacientes que tenían un diagnóstico concomitante de VIH y murieron 219.381/mm<sup>3</sup> con  $p=0,049$ .

El tener otra coinfección diferente a la tuberculosis se encontró que fue estadísticamente significativo entre los paciente que murieron y tenían un diagnóstico previo de VIH (10 casos) con  $p=0,004$  y un diagnóstico concomitante de VIH (12 casos) con  $p=0,001$ .

El tener una comorbilidad se relacionó directamente con la muerte en los pacientes con diagnóstico previo de VIH (4 casos) frente a los que vivieron donde no se presentaron con comorbilidad con  $p=0,025$ .

Por último 71 pacientes recibieron terapia antiretroviral (TARV) de los cuales 16 pacientes murieron corresponde al (22,53%).

**Tabla 12. Muerte según el diagnóstico previo/concomitante de VIH y otras variables**

Variable	Diagnóstico previo		Valor p	Diagnóstico concomitante		Valor p
	Vivos	Muertos		Vivos	Muertos	
Peso Media (kg)	60,8	52,2	0,020*	71,9	51,9	0,19
CD4 < 50 cél/mm3	7	6	1,0	4	9	0,002*
CD4 50-100 cél/mm3	1	5	0,074	9	6	0,527
CD4 100-200 cél/mm3	3	3	1,0	13	3	0,218
CD4 mayor 200 cél/mm3	7	4	0,27	14	2	0,039**
Hemoglobina Media g/dl	13,4	9,75	0,000*	11,13	9,3	0,001*
Plaquetas Media (mm3)	246622	236512	0,82	283273	219381	0,049*
Si otra coinfección	21	10	0,004*	36	12	0,001*
Si comorbilidad	0	4	0,025*	4	5	0,305

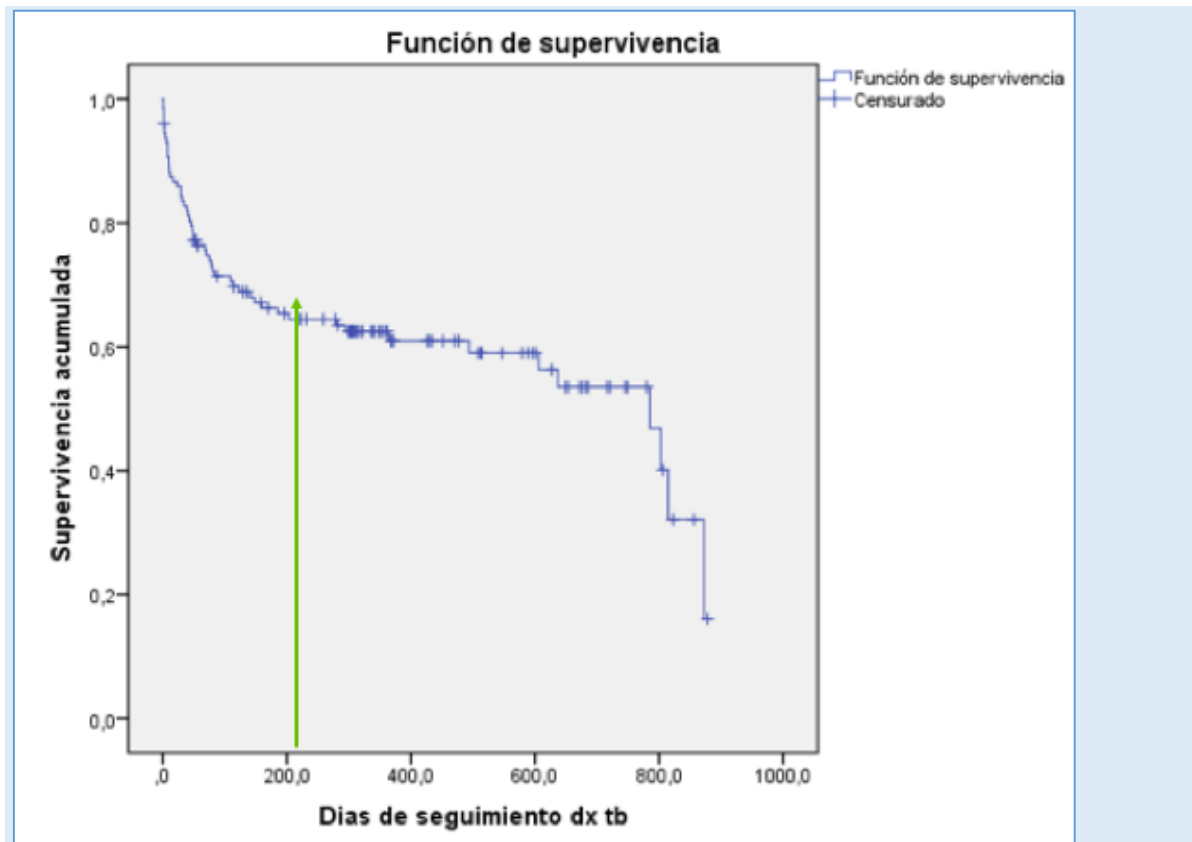
\*Valor de p estadísticamente significativa. \*\*factor protector

Fuente: Elaboración propia

## 9.9 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA: KAPLAN MEIER

**9.9.1 Supervivencia global.** La media de los días de seguimiento con respecto a la supervivencia global fue de 526,506 días IC 95%(456,73-596,27) un aproximado de 17,5 meses. La muerte ocurrió en los primeros días con un máximo descenso en la curva hasta aproximadamente a los 200 días, punto en el cual se estabiliza la mortalidad.

**Figura 2. Supervivencia global**



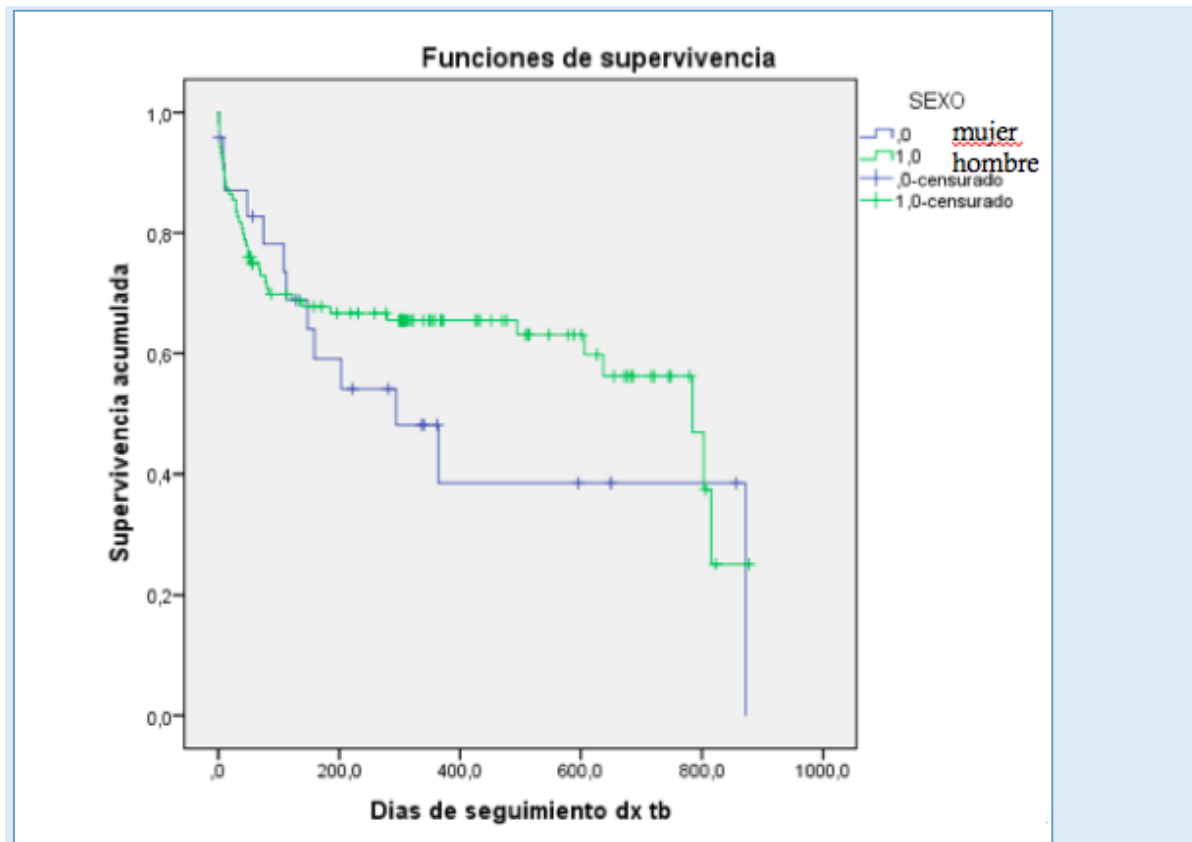
\*Flecha verde indica la probabilidad de muerte aproximadamente a los 200 días, punto donde se estabiliza la mortalidad.

Fuente: Elaboración propia

**9.9.2 Análisis de supervivencia según sexo.** No se encontró diferencias significativas con respecto al tiempo de muerte entre ambos sexos. (Log Rank =0,38)

Con una supervivencia para las mujeres de 430,606 días con IC 95%(257,12-604,08) y para los hombres 542,149 días con IC 95% (465,92-618,37).

**Figura 3. Supervivencia según sexo**

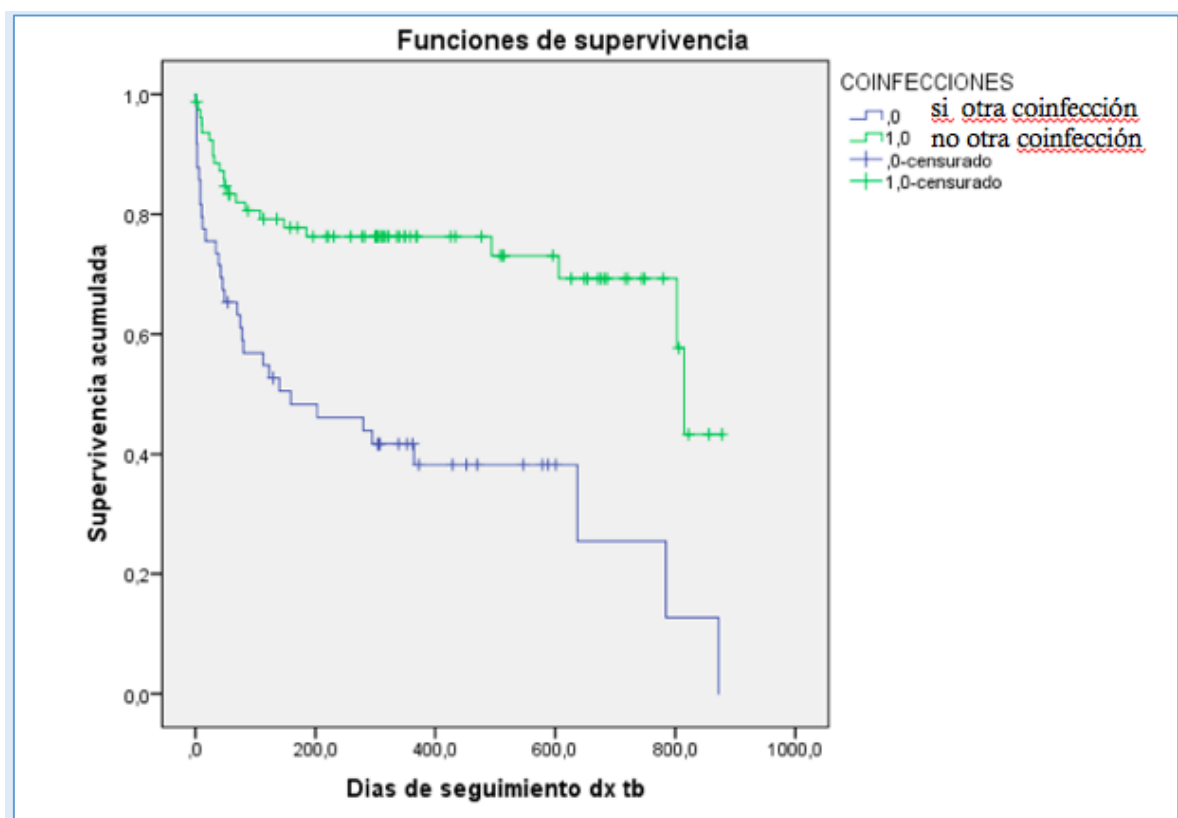


\*0 línea azul: femenino 1.0 línea verde: masculino

Fuente: Elaboración propia

**9.9.3 Análisis de supervivencia según otra coinfección diferente a TB.** El tener otra coinfección diferente a la tuberculosis aumentó la mortalidad durante los primeros 100 días. (Log Rank=0,000) con una media de supervivencia de 345,705 días IC 95% (237,70-453,70).

**Figura 4. Supervivencia según otra la presencia de otra coinfección diferente TB**



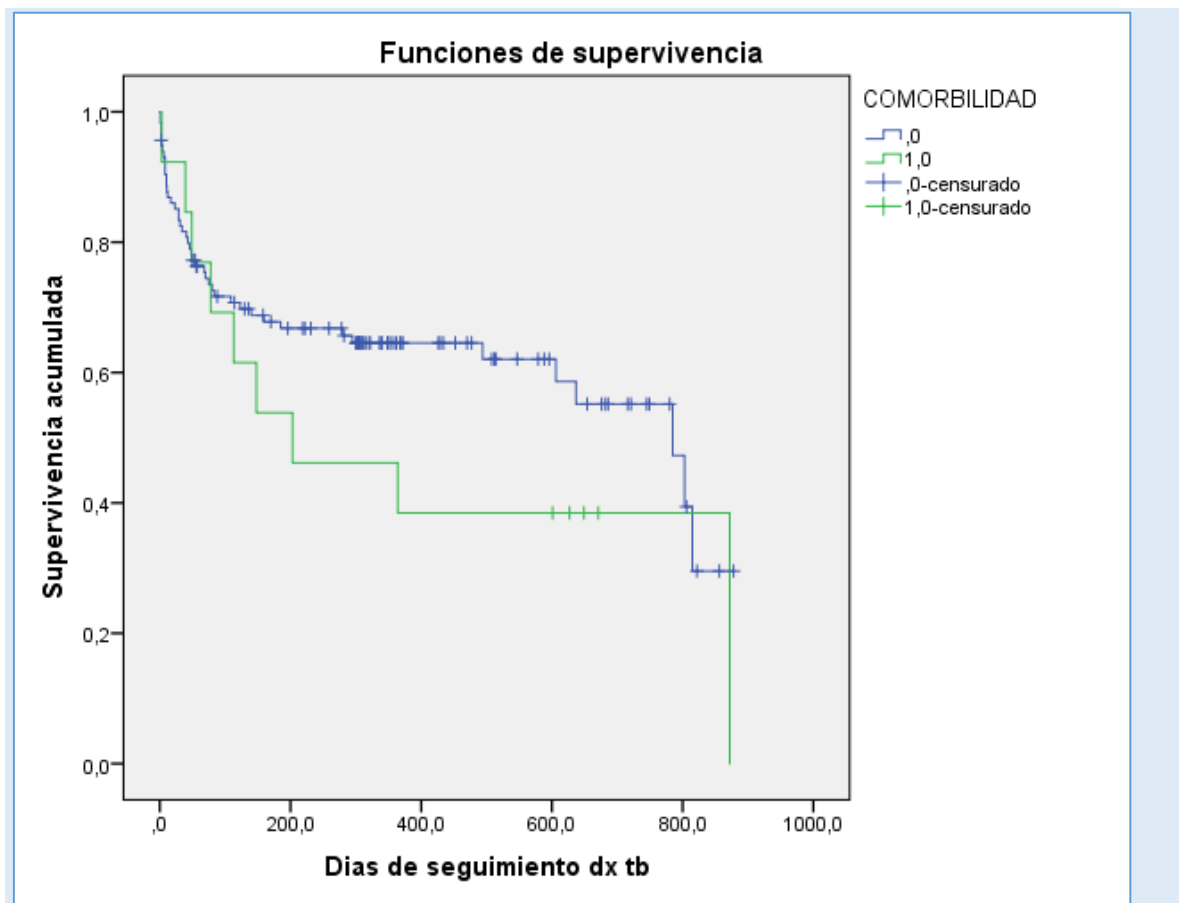
\*línea azul: corresponde a los pacientes con otra coinfección diferente a la tuberculosis. Línea verde: corresponde a los pacientes sin otra coinfección

Fuente: Elaboración propia

**9.9.4 Análisis de supervivencia según comorbilidad.** La presencia de una comorbilidad no se relacionó con la mortalidad en los pacientes con VIH-tuberculosis (log Rank =0,27).

La media del tiempo de supervivencia fue de 412,077 días con IC 95% (196,76-627,38).

**Figura 5. Supervivencia según comorbilidad**



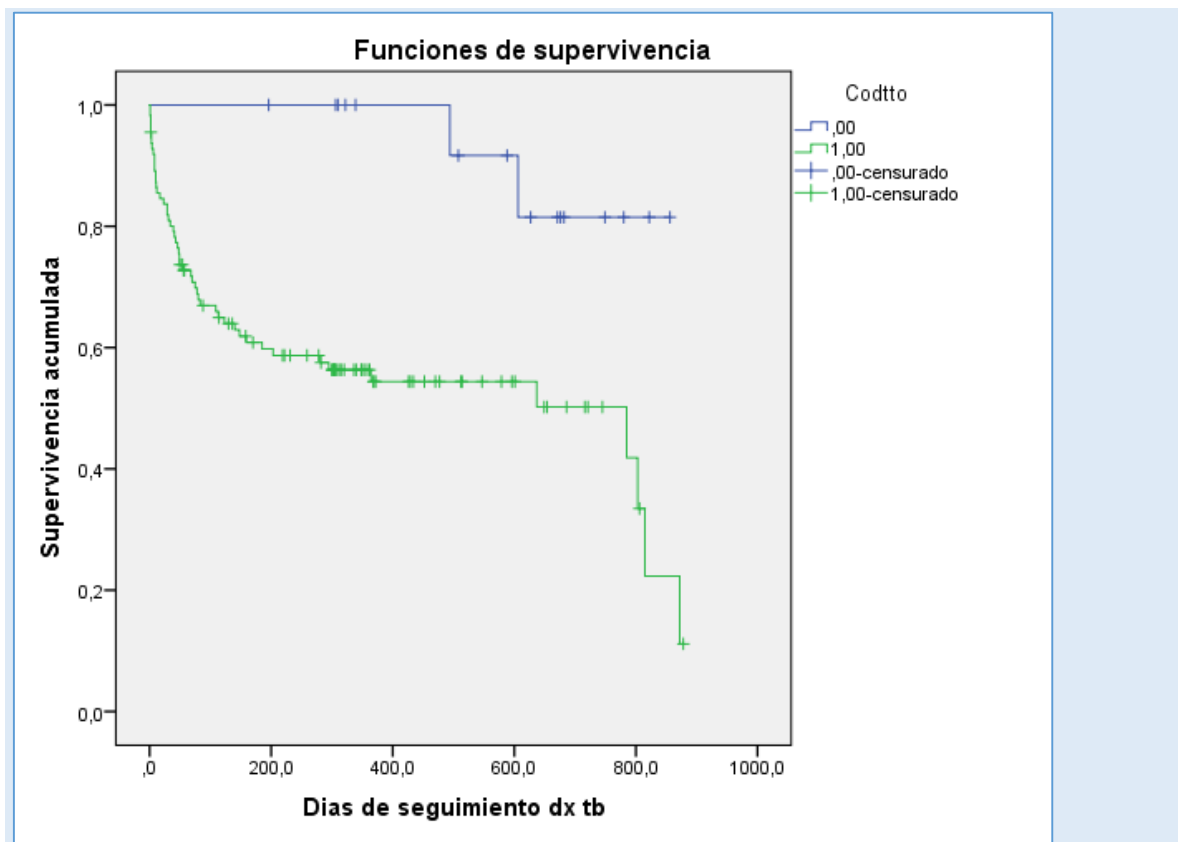
\*0: Línea azul sin comorbilidad. 1.0: Línea verde con presencia de comorbilidad

Fuente: Elaboración propia

**9.9.5 Análisis de supervivencia según tratamiento terminado TB y no terminado.** La media de supervivencia de los pacientes con coinfección VIH y tuberculosis que terminaron tratamiento para TB y aquellos que se declararon curados; fue mayor 800,37 días IC 95% (730,04-870,69) comparados al grupo de pacientes que no terminaron tratamiento, que se perdieron en el seguimiento y aquellos que tuvieron fracaso al mismo 481,86 días con IC 95% (405,79-557,92). Log Rank  $p=0,003$ .



**Figura 6. Supervivencia según la terminación o no del tratamiento TB**



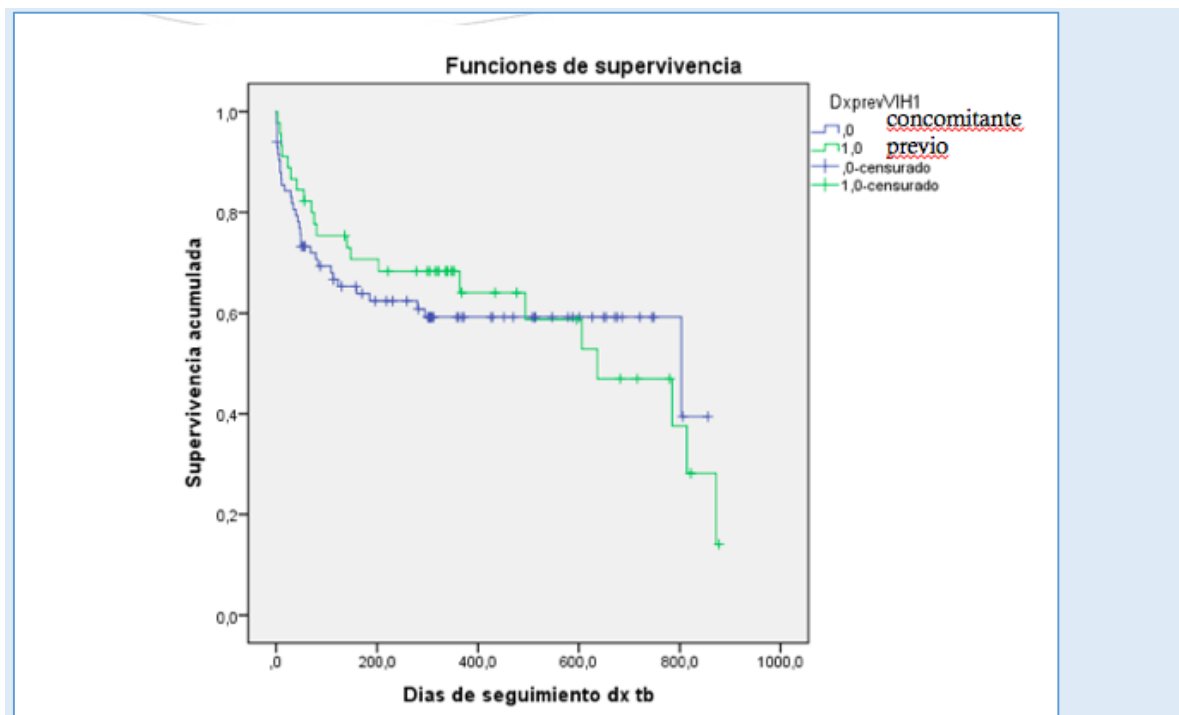
\*00 Línea azul: pacientes que terminaron tratamiento anti tuberculoso

\*1,0 Línea verde: pacientes que no terminaron tratamiento anti tuberculoso

Fuente: Elaboración propia

**9.9.6 Análisis de supervivencia según el diagnóstico previo /concomitante VIH.** El riesgo de morir en el tiempo es igual tanto para los pacientes con diagnóstico previo de VIH con una media 532,39 días con IC 95%(421,65-643,13) como para los pacientes con diagnóstico concomitante de VIH 523,30 días con IC 95%(436,66-609,94) sin encontrarse una diferencia estadísticamente significativa con Log Rank =0,749.

**Figura 7. Supervivencia según el diagnóstico previo o concomitante VIH**



\*1.0: Diagnóstico previo de VIH (más de 6 meses del diagnóstico de TB). 0: diagnóstico concomitante VIH (menor de 6 meses del diagnóstico de tuberculosis o al mismo tiempo de este).

Fuente: Elaboración propia

## 9.10 ANÁLISIS MULTIVARIADO POR REGRESIÓN DE WEIBULL

Se corrió un análisis de regresión con métodos paramétricos para lo cual se inició con la declaración de la estructura de los datos para verificar los posibles errores, luego se corrió una regresión Gamma AFT generalizado y con base en esta se graficaron los diferentes modelos de distribución de los datos y se identificó que el modelo de distribución de Weibull era el más apropiado para el análisis.

Se incluyeron en el modelo todas las variables que fueron significativas en el análisis bivariado y aquellas con mayor plausibilidad clínica. Se extrajeron del modelo las variables no significativas y se obtuvo el modelo más parsimonioso.

Se encontró que las variables con mayor asociación a mortalidad en los pacientes con coinfección VIH y tuberculosis fueron: el nivel de hemoglobina al momento del diagnóstico de Tuberculosis, la edad (en años) y la condición al egreso del programa de tuberculosis, para la cual se agruparon en (curado y tratamiento anti

tuberculoso terminado) frente a (fracaso, pérdida, y no haber terminado el tratamiento anti tuberculoso).

**9.10.1. Regresión PH de Weibull.** Se encontró que la edad fue un factor asociado a la mortalidad en los pacientes con coinfección VIH y tuberculosis con un HR 1,028 IC 95% (1,006519-1,050118) con una  $p=0,010$  estadísticamente significativa. Es decir la mortalidad por la coinfección VIH/tuberculosis es 1,028 veces más a medida que la edad aumenta en años.

El nivel de hemoglobina al momento del diagnóstico de tuberculosis se asoció con una supervivencia menor con un HR 0,7926 IC 95% (0,6823247-0,9207506) con  $p=0,002$ . Los pacientes con un nivel de hemoglobina menor al momento del diagnóstico de tuberculosis tuvieron mayor mortalidad y sólo el 21% de estos pudieron sobrevivir.

Por último los pacientes que no terminaron el tratamiento anti tuberculoso al igual que aquellos que fracasaron y se perdieron en el seguimiento tuvieron una mayor mortalidad comparados con los pacientes que si terminaron su tratamiento y aquellos que fueron declarados curados, con una HR de 47,92 IC 95% (11,40438-201,4105) con  $p=0,000$  estadísticamente significativa. Es decir el no haber terminado el tratamiento anti tuberculoso por cualquiera de las razones previamente expuestas, aumentó la mortalidad en los pacientes con coinfección VIH y tuberculosis en 47,92 veces más comparado con aquellos que si terminaron el tratamiento y los que fueron curados.

**Tabla 13. Regresión PH de Weibull**

Variable	HR	Z score	Valor p	IC 95%
Edad (años)	1,028088	2,56	0,010	1,006519-1,050118
Hemoglobina (g/dl)	0,7926228	-3,04	0,002	0,6823247-0,9207506
Estado no terminado*	47,92664	5,28	0,000	11,40438-201,4105

\*Corresponde aquellos pacientes que no terminaron el tratamiento anti tuberculoso, fracasaron y se perdieron en el seguimiento.

Fuente: Elaboración propia

**9.10.2 Regresión Weibull AFT función del tiempo:** Con respecto al análisis multivariado según el tiempo de supervivencia se encontró que la edad, la hemoglobina y el no haber terminado el tratamiento antituberculoso (pérdida en el seguimiento y fracaso al tratamiento) impactaron en el tiempo de supervivencia de forma significativa.

Por cada año que el paciente gane de edad el tiempo de supervivencia se reduce en un 4%. 0,9613236 IC 95% (0,9330515-0,9904524) con  $p=0,010$ .

Por cada gramo/dl de hemoglobina el tiempo de supervivencia aumenta en 1,39 veces IC 95% (1,130081-1,7153049) con  $p=0,002$ .

El no haber terminado el tratamiento antituberculoso (por pérdida en el seguimiento y fracaso al tratamiento) hace que el tiempo en (días) de supervivencia disminuya en un 99,6 % 0,0040451 con IC 95% (0,0004225-0,0387309) con  $p=0,000$ .

**Tabla 14. Regresión de Weibull AFT función del tiempo.**

Variable	Tiempo	Z score	Valor p	IC 95%
Edad (años)	0,9613236	-2,59	0,010	0,9330515-0,9904524
Hemoglobina (g/dl)	1,392276	3,11	0,002	1,130081-1,715304
Estado terminación*	0,0040451	-4,78	0,000	0,0004225-0,0387309

\*El no haber terminado tratamiento antituberculoso (fracaso al tratamiento y pérdida en el seguimiento).

Fuente: Elaboración propia

## **10. DISCUSIÓN**

En el estudio se lograron todos los objetivos que se habían propuesto, se encontró que el 20,9% de nuestros pacientes con tuberculosis de la ciudad de Pereira presentaron infección por VIH, así como una tasa alta de mortalidad por esta coinfección la cual correspondió al 42,2%. Se realizó una descripción sociodemográfica y clínica de los pacientes con coinfección VIH y tuberculosis así como se determinaron sus manifestaciones clínicas y métodos de diagnóstico. Se encontraron que los factores que influyeron en la mortalidad durante el análisis bivariado fueron el nivel de hemoglobina bajo, el recuento linfocitos CD4 menor de 50 células/mm<sup>3</sup>, al igual que el recuento plaquetas bajo en pacientes con diagnóstico concomitante de VIH. Así mismo como la presencia de otra coinfección diferente a la tuberculosis y el tener una comorbilidad. En el análisis de supervivencia el tiempo de sobrevida disminuyó de forma significativa en los pacientes que tuvieron otra coinfección diferente a la tuberculosis y en los pacientes que no terminaron tratamiento anti tuberculoso (por fracaso y pérdida en el seguimiento). Por último al realizar el análisis multivariado por regresión de Weibull se logró identificar 3 factores que se asociaron con la mortalidad: la edad en años, el nivel de hemoglobina al momento del diagnóstico de tuberculosis y el no haber culminado el tratamiento antituberculoso (por fracaso al tratamiento y pérdida en el seguimiento).

### **10.1 INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS**

Se encontraron 128 casos de coinfección VIH-Tuberculosis entre 1 de enero del 2014 al 31 de marzo del 2016 lo que correspondió al 20,9% siendo muy similar a lo encontrado en otros estudios nacionales; como el realizado en el Hospital Pablo Tobón Uribe por Montufar et al. con un 27,7% (43), Acevedo et al. 25,8% (45) y en otros estudios como el realizado en Brasil por Do Prado et al. 19%(25).

La mayoría de los pacientes en nuestro estudio fueron de sexo masculino correspondiendo al 81,2%, similar a otros estudios como; Montufar et al. 86,4% (43), Cortés J et al. 79% (44), Arenas et al. 83,2% (3) y Acevedo et al, 83,3 % (45).

El 92,1% de nuestros pacientes procedían de áreas urbanas, y el régimen de afiliación subsidiado se encontró en 56,2% de los casos, seguido del contributivo en 30,4%. Difiere estos datos de los encontrados en otros estudios nacionales donde el régimen subsidiado no alcanzó el 50%, Acevedo et al. 39,6% (45) y Arenas et al. 34% (3)

Adicionalmente se encontraron en nuestro estudio 22 pacientes habitantes de la calle y 1 paciente desplazado.

Con respecto a la edad la media encontrada 37,6 años (DS 14,11 años) similar a otros estudios; Montufar et al. en Medellín 36,7 años(+/- 11,3) (43); Arenas et al. 34,3% (3), Acevedo et al. 38,4 años (45), Bigna et al. 39,5 años (46).

Es de recalcar que en cuanto a la media del peso entre los pacientes que murieron fue mucho menor con respecto a los que vivieron con una diferencia significativa  $p=0,020$ . Esto se puede explicar, dado que la malnutrición se asocia con el aumento de infecciones y del consumo energético. Tanto la pérdida de nutrientes secundario al proceso inflamatorio crónico que sucede en los pacientes con VIH, como la supresión de la respuesta inmune favorecen la presencia de otras coinfecciones como la tuberculosis, aumentando así el riesgo de muerte. (58)

En el estudio REALITY publicado este año, se evidenció que los pacientes con VIH y un recuento de linfocitos CD4 menor de 100 células/mm<sup>3</sup> al recibir una terapia profiláctica ampliada (Trimetropin/sulfametoxazol, isoniazida, piridoxina, fluconazol, azitromicina, albendazol, con o sin raltegravir y suplemento nutricional) presentaron una disminución en la tasa de muerte a las 24 semanas (terapia profiláctica ampliada 8,9% vs terapia estándar 12,2 %) con HR 0.73 IC 95% 0,55-0,98  $p=0,03$ . Así como también una disminución en la tasa de muerte a las 48 semanas (terapia profiláctica ampliada 11% vs terapia estándar 14%) con HR 0,76 con IC 95% 0,58-0,99  $p=0,04$ . En este estudio la mortalidad se asoció con un bajo recuento de linfocitos CD4 y con un menor índice de masa muscular. De tal forma que surge la necesidad de generar intervenciones que logren mejorar la respuesta inmune y el estado nutricional en estos pacientes. (59)

**Tabla 15. Estudios para comparar la incidencia VIH/TB y las características sociodemográficas**

AUTOR	AÑO	Coinfección %	Sexo masculino %	Edad (años)	Régimen subsidiado %
Cortés JA. et al	2007	8	79	30	----
Acevedo-Soto DL. et al	2009	25,8	83,3	38,4	39,6
Arenas NE et al	2012	6,8	83,2	34,3	34
Do Prado et al	2014	19	70,09	20-39	----
Bigna et al	2015	59	53	39,5	----
Montufar et al	2016	27,6	86,4	36,7	----
Trabajo actual	2017	20,9	81,2	37,6	56,2

Fuente: Elaboración propia

## 10.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN

En nuestro estudio la principal manifestación clínica fue la pulmonar con 62% seguido por la forma extra pulmonar en 37,5%, predominando la tuberculosis meníngea, seguido por la forma ganglionar y pleural con 25%, 21,9% y 18,75% respectivamente. Datos que son acorde a la mayoría de los otros estudios citados; Acevedo et al. 70,8 % en la forma pulmonar, con un predominio de tuberculosis miliar corresponde al 24% de las extra pulmonares. Así mismo Do Prado con 64% de compromiso pulmonar. Se encontró discrepancia con otros estudios nacionales como; Cortes et al donde predominó la forma extra pulmonar en un 63%, lo mismo que en estudio Arenas et al con un 50,4% y Montufar et al donde la mayoría de los casos fueron formas diseminadas (por compromiso de 2 o más órganos); en este estudio se destacó la presentación ganglionar al igual que lo encontrado en nuestro estudio.

**Tabla 16. Comparación según características clínicas.**

AUTOR	AÑO	PULMONAR %	EXTRAPULMONAR %	MIXTA %	EXTRAPULMONAR %
Cortés JA et al	2007	37,5	63	---	---
Acevedo et al	2009	70,8	29,2	---	Miliar 24
Arenas et al	2012	49,6	50,4	---	Ganglionar 50
Do Prado et al	2014	64	24	11,9	---
Bigna et al	2015	60	31	8	---
Montufar et al	2016	22,7	22,7	54,5	Ganglionar :13,6
Trabajo actual	2017	62,5	37,5	---	Meníngea: 25

Fuente: Elaboración propia

## 10.3 DIAGNÓSTICO PREVIO/CONCOMITANTE DE VIH Y ESTADO AL INGRESO DEL PROGRAMA DE TUBERCULOSIS

De los 128 casos de coinfección por VIH-Tuberculosis, 70 pacientes tuvieron un diagnóstico previo de VIH (más de 6 meses previos al diagnóstico de Tuberculosis) correspondiente al 54,7%. La mayoría fueron casos nuevos de tuberculosis (83,5%). Estos datos fueron similares a los encontrados en el estudio de Montufar et al; donde la mayoría fueron casos nuevos (88,1%)(43).

#### 10.4 COMPARACIÓN CON OTRA COINFECCIÓN DISTINTA A TB Y UNA COMORBILIDAD

En nuestro estudio 49 pacientes tuvieron otra coinfección diferente a la tuberculosis correspondiente al 38,2%; encontrándose la infección por *Pneumocystis jirovecii* como la principal causa con un 30,3% seguido por *Toxoplasma gondii* (Encefalitis) en un 28,78% y micosis profundas en 16,66%. Datos similares a los observados en otros estudios como Bigna et al 27%, Montufar et al. 15,7%.

La presencia de una comorbilidad para nuestro estudio fue del 10,8% dado por la presencia de bacteremia, hipotiroidismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y tromboembolismo pulmonar. Igual a lo observado en el estudio de Montufar et al 11,9% por la presencia de neoplasia hematológicas, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y diabetes mellitus tipo 2. Por último en el estudio de Bigna et al. la comorbilidad correspondió al 20%.

#### 10.5 COMPARACIÓN CON OTROS ESTUDIOS SEGÚN LOS RESULTADOS DE LABORATORIO

En nuestro estudio encontramos una media de hemoglobina 10,75 g/dl (DS 2,62), de leucocitos de 6148/mm<sup>3</sup> (DS 3450) y para linfocitos CD4 fue de 153,6 células/mm<sup>3</sup> (DS 143,4). Estos resultados fueron muy acordes al observado en el estudio de Bigna et al con respecto al recuento de leucocitos y de linfocitos CD4, no obstante se encontró un nivel de hemoglobina menor al de nuestro estudio. Comparado con algunos de los estudios nacionales; Montufar et al. donde el 50% de los coinfectados presentaron un recuento de CD4 menor a 50 células/mm<sup>3</sup> con media de 96 +/-120 células/mm<sup>3</sup>. (43) y Cortés et al. Con 113 células/mm<sup>3</sup> menor con respecto a nuestros resultados.

**Tabla 17. Comparación de estudios por resultados de laboratorio**

AUTOR	AÑO	Leucocitos/mm <sup>3</sup> Media	Hemoglobina g/dl (media)	CD4 (media) células/mm <sup>3</sup>
Cortés JA. et al	2007	---	---	113
Sileshi B. et al	2013	---	11,36 (DS 2,3)	132,9 (DS 94,2)
Bigna A et al.	2014	6471 (DS 5210)	8,3 (DS 2,4)	121 (DS 109)
Montufar et al	2016	---	---	96+/-120
Trabajo actual	2017	6148 (DS 3450)	10,75 (DS 2,62)	153,6(DS 143,4)

Fuente: Elaboración propia



## 10.6 COMPARACIÓN DE ESTUDIOS SEGÚN EL MÉTODO DIAGNÓSTICO

En nuestro estudio los métodos diagnósticos positivos por laboratorio fueron principalmente; baciloscopia seguido de cultivo y test ADA con 51,37%, 27,52% y 9,15% respectivamente. La mayor parte de nuestros pacientes tuvieron diagnóstico por clínica, seguido del diagnóstico radiológico y por último el contacto epidemiológico. Estos resultados contrastan con el observado en el estudio Do Prado et al; en donde se encontró la baciloscopia positiva en el 52,2%, con cultivo positivo 59,24% y biopsia positiva 46,91% de los casos.(25). Así como en el estudio de Montufar et al. donde al 95,2% de los pacientes se les realizó cultivo encontrándose positividad en el 77,3 % de estos, además de otros métodos usados; tinción Ziehl Neelsen, test ADA y biología molecular.(43) En otro estudio realizado en Bogotá en el 2001 se encontró positividad en baciloscopia 61,8% seguido cultivo en 16,4%(47), contrario al estudio de Cortés et al. donde el cultivo fue positivo sólo 8,3 % y el principal método usado la biopsia en 63%.

Por último en el estudio de Arenas et al realizado en Armenia sigue siendo baja la positividad del cultivo y baciloscopia; pero muy similar a nuestro estudio con el test de ADA en un 9,7%. Estos pacientes también tuvieron ayuda diagnóstica por imagen y clínica.

**Tabla 18. Comparación de estudios según el diagnóstico de laboratorio, clínico, radiológico y epidemiológico.**

AUTOR	AÑO	BACILOSCOPIA %	CULTIVO %	BIOPSIA %	ADA %	EPIDEM %	CLINICO %	RX %
Cortés JA et al	2007	12,5	8,3	63				
Acevedo et al	2009	64,1	12	4,9				
Arenas et al	2012	31,9	9,7	18,6	9,7		15,9	14,2
Do Prado et al	2014	52,2	59,2	46,9				86,6
Montufar et al	2016		77,3					
Trabajo actual	2017	51,37	27,5		9,1	20,1	43,47	36,41

Fuente: Elaboración propia

## 10.7 RESISTENCIA A LA TERAPIA ANTI TUBERCULOSA

A 80 pacientes de nuestro estudio se les realizó la prueba de sensibilidad encontrando resistencia a la terapia anti-tuberculosa en 8 pacientes que corresponden al 10%; 7 con monoresistencia a la Isoniazida y 1 caso de multidrogoresistencia. Estos datos son menores a los observados en el estudio de

Montufar et al; donde el 18,2% se identificó resistencia a 1 fármaco y multidrogoresistencia en el 2,5% (43).

## **10.8 COMPARACIÓN CON OTROS ESTUDIOS: FACTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD**

En nuestra población la mortalidad por coinfección VIH-tuberculosis correspondió al 42,2% muy alta comparada con otros estudios nacionales: Montufar et al. 9,1 % (43), Acevedo et al, 12,5%, Cortés et al 20%, Arenas et al 38,9%. En los estudios internacionales el comportamiento fue similar a lo encontrado en los estudios nacionales, Do Prado et al. con una mortalidad del 17,8%, Podlekareva et al 19%, Bigna et al; 29,4 %, Yuji C. et al; 26% en 6 provincias de China Sileshi et al; 18,1%, Da Silva et al; en Brasil 20,6% y Mugusi et al con 20,6%. Diferencias que se podrían explicar en los pacientes del estudio dado su inmunosupresión severa, ausencia de TARV y la no terminación del tratamiento anti tuberculoso.

En nuestro estudio se encontró que el tener una diagnóstico concomitante de VIH, recuento de CD4 menor de 50 células/mm<sup>3</sup>, media de hemoglobina de 9,3 g/dl, peso de 52,2 kilos así como la presencia de otra coinfección diferente a la tuberculosis y una comorbilidad se relacionaron directamente con la mortalidad por VIH/Tuberculosis en el análisis bivariado. Al realizar el análisis multivariado por regresión de Weibull encontramos que los factores que impactaron de forma significativa en la mortalidad fueron; la edad con un HR 1,028 IC 95% (1,006519-1,050118) con una p=0,010 estadísticamente significativa; es decir a medida que aumenta la edad en años, el riesgo de muerte por coinfección VIH/TB es de 1,028 veces más. El segundo factor fue el nivel de hemoglobina al momento del diagnóstico de tuberculosis con un HR 0,7926 IC 95% (0,6823247-0,9207506) con p =0,002 es decir por cada gramo que disminuya la hemoglobina sólo el 21% de estos pacientes logran sobrevivir. La anemia se explica por el estado inflamatorio crónico, la mala absorción y el déficit nutricional que a su vez generan una supresión de la respuesta inmune. (60).

Como lo reporta el estudio del Sur de India en el 2009, donde el 70 al 90% de los pacientes con VIH tuvieron anemia y este a su vez fue un factor asociado para el desarrollo de tuberculosis. El virus del VIH inhibe la hematopoyesis de forma directa a través de la infección a las células progenitoras, para lo cual estos pacientes reciben TARV para así resolver su síndrome anémico. (61), en el mismo estudio también se evidenció que el índice de masa corporal bajo (IMC) se asocia a un déficit de nutrientes como el hierro, ácido fólico y vitamina B 12 generando una anemia de tipo carencial.(61)

Por último el tener un nivel bajo de hemoglobina está directamente asociado con un recuento disminuido de linfocitos CD4, que al mismo tiempo ocasiona la progresión de del VIH, en estos pacientes la anemia aumenta el riesgo de sufrir

otra coinfección entre éstas; por *Mycobacterium tuberculosis*, así como por el virus de hepatitis B y C.(62)

El tercer factor que se encontró asociado a la mortalidad en nuestro estudio, fue el no haber terminado la terapia anti tuberculosa (fracaso en el tratamiento y pérdida en el seguimiento) con un HR de 47,92 IC 95% (11,40438-201,4105) con  $p=0,000$ , Es decir estos pacientes que no culminaron el tratamiento para tuberculosis se murieron 47,92 veces más comparados con los que si lograron terminar el tratamiento y fueron curados.

Comparado con otros estudios; Mugusi et al 2009 encontró de forma similar a nuestro estudio que la edad HR 1,05 (1,01-1,09) $p=0,01$ , el nivel de hemoglobina HR 0,87 (0,79-0,96) $p<0,01$  y el recuento de linfocitos CD4 HR 0,95 (0,95-0,98) $p=0,02$  se asociaron a la mortalidad en los pacientes con coinfección VIH-tuberculosis (51).

Muy similar a lo observado por Sileshi et al en 2013; donde la edad mayor a 45 años HR 2,58 (1,34-4,92)  $p<0,05$  aumentó la mortalidad en 2,58 veces más; lo mismo que el recuento de linfocitos CD4 menor de 75 células/mm<sup>3</sup> con HR 2,08 (1,17-3,30)  $p<0,05$  también aumentó en más de 2 veces la mortalidad en estos pacientes.(49)

Posteriormente en el 2014, Do Prado et al. estudio realizado en Brasil, documentó que el tener entre 20 a 39 años de edad, aumentó en 4,82 veces la mortalidad OR 4,82 (4,2-5,36) con  $p = <0,05$ , al igual que la presencia de otra coinfección diferente a la tuberculosis aumenta la mortalidad en 2,96 veces más con un OR 2,96 (2,36-3,71) $p<0,05$  (25)

En ese mismo año Podlekareva et al; encontró en el estudio realizado en América Latina y Europa que la edad no tuvo relevancia con respecto a la mortalidad por un HR 1,11 (0,95-1,29)  $p=0,188$  no significativa. Pero el tener un recuento de linfocitos CD4 menor de 50 células/mm<sup>3</sup> si aumentó en 2,45 veces más la mortalidad en estos pacientes con una HR 2,45 (1,66-3,62) $p=0,0001$ . (9)

Bigna et al en 2015 también documentó en su estudio una alta mortalidad por coinfección VIH/tuberculosis del 29,4%; la presencia de otra coinfección diferente a la tuberculosis aumentó la mortalidad en 2,73 veces más (1,27-5,86)  $p=0,010$  lo mismo que el recuento disminuido de linfocitos CD4 también lo hizo en 16,43 veces (1,05-258,4)  $p<0,047$ , Diferente a lo descrito en nuestro estudio, el nivel de hemoglobina no se relacionó con mortalidad por OR 1,28 (0,7-234) con una  $p=0,426$  (46).

Para ese mismo año se realizó un estudio en 6 provincias de China por Yuji et al encontrándose que los pacientes mayores a 35 años al igual que en nuestro estudio, se murieron 3 veces más, con un OR 3,04 (2,14-4.32)  $p<0,001$ . Sumado a un recuento de linfocitos CD4 menor de 200 células/mm<sup>3</sup> con un aumento en la

mortalidad de 3,27 veces con un OR 3,27 (1,46-7,31)  $p<0,004$ . (48), Con respecto al tiempo de mortalidad en este estudio ocurre a partir de las primeras 4 semanas después del inicio del tratamiento anti tuberculoso; diferente a nuestro estudio donde el pico máximo de muerte ocurrió a los 200 días aproximadamente. (48)

Por último Da Silva et al, en el 2017 nos muestra en sus resultados que la edad aumenta la mortalidad en estos pacientes en 1,03 veces más (0,99-1,06)  $p=0,08$  lo mismo que el tener un recuento de linfocitos CD4 menor de 50 células/mm<sup>3</sup> en 3,1 veces más con un HR 3,1 (1,72-5,58)  $p=0,000$ . (50)

**Tabla 19. Comparación con otros estudios: factores asociados a la mortalidad.**

AUTOR	AÑO	MUERTE %	EDAD	HB (g/dl)	CD4 Cél/mm <sup>3</sup>	OTRA COINFECCION	TTO NO TERMINO
Mugusi et al (R:51)	2009	29,7%	HR 1,05 (1,01-1,09) $p=0,01$	HR 0,87 (0,79-0,96) $p<0,01$	HR 0,95 (0,95-0,98) $p=0,02$	NA	NA
Sileshi et al (R:49)	2013	18,1	>45 años HR 2,58 (1,34-4,92) $p<0,05$	NA	< 75 HR 2,08 (1,17-3,30) $P<0,05$	NA	NA
Do Prado et al (R:25)	2014	17,8	20-39 años OR 4,82 (4,3-5,36) $p<0,05$	NA	NA	OR 2,96 (2,36-3,71) $p<0,05$	NA
Podlekareva et al (R: 9)	2014	19	HR 1,11 (0,95-1,29) $p=0,188$	NA	<50 HR 2,45 (1,66-3,62) $p<0,0001$	NA	NA
Bigna et al (R:46)	2015	29,4	NA	*OR 1,28 (0,7-2,34) $p=0,426$	OR 16,43 (1,05-258,5) $P=0,047$	OR 2,73 (1,27-5,86) $P=0,010$	NA
Yuji et al (R:48)	2015	26	>35 años OR 3,04 (2,14-4,32) $p<0,001$	NA	CD4< 200 OR 3,27 (1,46-7,31) $p=0,004$	NA	NA
Da Silva et al (R:50)	2017	20,6	HR 1,03 (0,99-1,06) $p=0,08$		CD4 < 50 HR 3,1 (1,72-5,58) $P=0,000$		
Trabajo actual	2017	42,2%	HR 1,0280 (1,006-1,050) $P=0,010$	HR 0,79 (0,682-0,9207) $P=0,002$			HR 47,92 (11,4-20,1) $P=0,000$

\*Bigna Hemoglobina menor de 8.0

Fuente: Elaboración propia

Es importante mencionar otros estudios donde se encontraron otras variables que se asociaron a la mortalidad diferente a las encontradas en nuestros resultados; como el Deribe et al en 2015, donde el sexo masculino con OR 2.04 IC95%(1,04-4,02), la presencia de tos más de dos semanas con OR 4,75 IC 95%(2.14-10,56) y el estar postrado en cama con OR 2,84 IC95%(1,17-6,89) tuvieron  $p=0,005$  estadísticamente significativa.(52)

En otro estudio Reeplau et al en 2016; se encontró que la presencia de tos se relacionó con aumento mortalidad en 3,9 veces con un HR 3,98 IC95% (1,10-14.36)  $p=0,005$  al igual que la medición de Kamofsky score menor de 80 con un aumento de la misma en 4, 3 veces más con un HR 4,3 IC95% (1,84-10.08)  $p=<0,005$ . (53)(54). En nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas entre ambos sexos y la mortalidad, así como tampoco se documentó la asociación con manifestaciones clínicas.

Para el 2016 Teklu et al documentaron que el sexo femenino se asocio a la mortalidad con un HR 2,13 C 95%(1,028-4,414)  $p=<0,042$  la edad en años también se relacionó con la mortalidad por un HR 1,030 IC95%(0,996-1,066)  $p=<0,008$ . (56) similar a lo observado en los resultados de nuestro estudio.

## 11. CONCLUSIONES

- Este es el primer estudio realizado en el municipio de Pereira que nos permite conocer las características sociodemográficas y clínicas de nuestra población con coinfección por VIH y tuberculosis.
- La mayoría correspondieron a pacientes procedentes de zona urbana, representando casi a la totalidad de pacientes del Municipio de Pereira, no se tuvieron en cuenta pacientes del Departamento de Risaralda.
- Con respecto a las características clínicas encontradas en la población, la manifestación pulmonar predominó con respecto a la extra pulmonar, datos que coinciden con otros estudios nacionales e internacionales. Se encontró entre los pacientes que murieron con manifestación extra pulmonar la forma meníngea seguido por la ganglionar como las más predominantes.
- La presencia de otra coinfección diferente a la tuberculosis estuvo directamente relacionada con la mortalidad en nuestros pacientes, en este caso la infección por *Pneumocystis jirovecii* seguido de las micosis profundas. Lo mismo que también ocurrió en los pacientes que tuvieron una comorbilidad asociada.
- Los pacientes a los que se le realizó exámenes de laboratorio clínico: se encontró que la anemia (hemoglobina menor de 10 g/dl), el recuento de linfocitos CD4 menor de 50 células/mm<sup>3</sup> estuvieron directamente relacionados con la mortalidad. Explicándose la anemia por múltiples causas, incluyendo la malnutrición, la inmunosupresión generada por el VIH y la presencia de otras coinfecciones asociadas.
- El tiempo de supervivencia en los pacientes con coinfección VIH y Tuberculosis disminuyó a partir del inicio de la terapia anti tuberculosa hasta un máximo de 200 días aproximadamente, donde se estabiliza la mortalidad.
- En el análisis multivariado se encontró que los factores asociados a la mortalidad de los pacientes con esta coinfección fueron: la edad en años de vida, el nivel de hemoglobina al momento del diagnóstico de tuberculosis y el no haber terminado el tratamiento anti tuberculoso (por fracaso y pérdida en el seguimiento) como lo mencionado en otros estudios internacionales citados previamente.

## **12. LIMITACIONES**

- El tiempo del estudio fue de 26 meses, pudiendo ser corto dado la alta incidencia de coinfección en nuestra región. Por lo tanto se deberá considerar la realización de un estudio de mayor duración.
- La procedencia de la población fue del área urbana ya que nuestra base de datos correspondió al Programa de Tuberculosis de la Secretaria de Salud Municipal de Pereira. No se incluyeron pacientes del área rural lo que pudo haber influido en una menor muestra.
- Al ser este un trabajo basado en la recolección de información de forma retrospectiva, tiene las limitaciones con respecto a los sesgos de selección y medida.
- Durante la revisión de las historias clínicas se presentaron situaciones en las que no se encontraron datos con respecto a resultados de laboratorio clínico, tratamiento anti retroviral y prueba de resistencia a los medicamentos anti tuberculosos; los cuales pudieron haber sido importantes para los resultados.
- Es preocupante la ausencia de aplicación de pruebas de resistencia a la terapia anti tuberculosa, que para los pacientes con coinfección VIH/Tuberculosis son de obligatoriedad.
- Para los resultados de pruebas de laboratorio clínico y radiológico sólo se obtuvieron los registros de resultados que fueron positivos, sin poder realizar una distinción entre los que fueron negativos,

### **13. RECOMENDACIONES**

- Es importante la realización de estudios prospectivos que evalúen las características clínicas y los factores asociados a la mortalidad de nuestros pacientes con coinfección VIH /tuberculosis.
- Incluir en próximos estudios el análisis de otras variables; tales como el tiempo de inicio de la terapia anti retroviral y su asociación con la mortalidad después de iniciada la terapia anti tuberculosa.
- Fomentar la realización de estudios de mayor duración, para incrementar la muestra y que esta tenga una mayor representatividad.
- Hacer partícipe de los resultados de este estudio a todos los programas de salud pública de nuestro municipio, para lograr cambios que mejoren la atención de nuestros pacientes con coinfección VIH y tuberculosis, así como también permitan nuevas acciones en la prevención y el tratamiento oportuno para disminuir la mortalidad por esta coinfección.



## 14. BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. WHO report 2011: Global Tuberculosis control 2011.
2. Patz D. Organización Panamericana de la Salud 2013. Construyendo paso a paso: Guía sobre la atención integral en personas que viven con la coinfección Tuberculosis/VIH en América Latina y el Caribe.
3. Arenas NE, Ramírez N, González G, Rubertone S, García AM, Gómez JE et al. Estado de coinfección Tuberculosis y VIH en el municipio de Armenia, Colombia experiencia de 10 años. Infectio ACIN 2012; 1683: 140-147.
4. Lawn SD. Tuberculosis and VIH coinfección. Bacterial Infections. Medicine 2005; 33
5. Friedland G, Churchyard G, Nardell E. Tuberculosis and HIV coinfección: current state of knowledge and research priorities. The journal of Infectious diseases 2007;196 S1-3.
6. Montales MT, Beebe A, Chaudhury A, Patil N. Mycobacterium tuberculosis in a HIV positive patient. Respiratory Medicine case reports. 16(2015): 160-162.
7. Luetkemeyer A. AIDS control and prevention (AIDSCAP) Project of Family Health Internal. July 1996.
8. Zwang J, Garenne M, Kahn et al. Trends in mortality from pulmonary tuberculosis and HIV/AIDS co-infection in rural South Africa. Trans R Soc Trop Med 2007. Sep 101(9); 893
9. Podlekareva DN, Marie A, Schultze A, Post FA, Skrahina AM, Panteleev A. Tuberculosis related mortality in people living with HIV in Europe and Latin America. An international cohort study. Lancet HIV February 1, 2016.
10. Dheda K, Barry CE, Maartens G. Tuberculosis. Lancet 2016; 387:1211-26.
11. Informe pre eliminar de Tuberculosis del Instituto Nacional de Salud 2015.
12. Jurado LF, Palacios DM. Caracterización de la tuberculosis pulmonar en un Hospital Universitario de Bogotá, Colombia entre 2008 y 2012.
13. Machado JE, Martínez JW. Asociación tuberculosis y VIH en pacientes de Pereira, Colombia. Colombia Médica 2005; 36: 239-43.
14. Informe de la Secretaria de Salud Municipal de Pereira 2014-2015
15. Chang CC, Crane M, Zhou JL, Mina M, Cameron BA. HIV and co-infections. Immunolog Rev 2013 July; 254(1): 114-142.
16. Raviglione MC, Narain JP, Kochi A. HIV-associated tuberculosis in developing countries; clinical features, diagnosis and treatment. Bull World Health Organ 1992 70(4); 515-26.
17. Wondimeneh Y, Muluye D, Belyhun Y. Prevalence of pulmonary tuberculosis and immunological profile of HIV coinfecting patients in Northwest Ethiopia. BMC Research 2012; S331.
18. Moreno SM, Diaz et al. Isoniazid prevents therapy in human immunodeficiency virus infected persons: long term effect on development of tuberculosis and survival. Arch Intern Med 1997; 15: 1729-34.

- 19.Zohar M, Mshe L, Danel C, Noa C, Itamar G. HIV prevalence in the Israeli tuberculosis cohort, 1999-2011. BMC Public Health 2014; 14:1090.
- 20.Lazarus JV, Olsen M, Ditiu L, Mastic S. Tuberculosis HIV coinfection policy as epidemiology in 25 countries in the WHO European region. HIV Med 2008. 9:406-414.
- 21.Mor Z, Pinsker G, Cedar N, Lidji M. Adult tuberculosis in Israel and migration: trends and challenges between 1999 and 2010. Intern Tuber Lung Disease 2012 ; 16 (12): 1613-1618.
- 22.Muñiz JN, Ruffino NA, Vila TC, Yamamura M et al Epidemiological aspects of human immunodeficiency virus/tuberculosis co-infection in Ribeirao Preto, Brazil from 1998 to 2003. J Bras Pneumolo 2006, 32(6) 529-534.
- 23.Braun MM, Cote TR and Rabkin C: Trend in death with tuberculosis during the AIDS era. JAMA 1993, 269(22) 2865-2868.
- 24.Sunderam G, McDonald RJ, Maniatis T, Oleske J, Kapila R, Reichman LB. Tuberculosis as a manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome AIDS. JAMA 1986, 256(3) 362-366.
- 25.Do Prado T, Espinosa-Miranda A, Mattos F, Dos Santos E, Kellen Souza L, Arakaki-Sánchez D et al. Factors associated with tuberculosis by HIV status in the Brazilian National Surveillance system: a cross sectional study. BMC Infectious Diseases 2014, 14:415.
- 26.Silveira JM, Sassi RA, De Oliveira N, Hetzel JL. Prevalence of and factors related to tuberculosis in seropositive human immunodeficiency virus patients a reference center for treatment of human immunodeficiency virus in the southern region of the state of Rio Grande do Sul, Brazil. J. Bras Pneumolog 2006. 32(1) 48-55.
- 27.Vander BJ, Bordorff MW, Pakker NG, Chum HJ, Klokke AH. HIV 1 infection as a risk factor for the development of tuberculosis: a case control study in Tanzania. Inter Epidemiology 1993; 22(6): 1159-65.
- 28.Santos ML, Ponce MA, Vendramini SH, Villa TC. The epidemiological dimension of TB/VIH coinfection Rev Latino Enfermagen 2009, 17 (5) 683-688.
- 29.Rice B, Elford J, Yin Z, Kruijsaar M, Abubakar. Decreasing incidence of tuberculosis among heterosexuals living with diagnosed HIV in England and Wales. AIDS 2013, 27(7) 1151-7.
- 30.Yitayih W, Dagnachew M, Yeshamberl B. Prevalence of pulmonary tuberculosis and immunological profile of HIV coinfectd patients in Northwest Ethiopia. BMC Research 2012; 5:331.
- 31.World Health Organization. Global Tuberculosis reports 2015.
- 32.Severe P, Juste MA, Ambroise A et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV infected adults in Haiti. New England J Med 2010, Jul 15; 363(3):257-65.
- 33.Jhonson MD, Decker CF. Tuberculosis and HIV infection. DIs Mon 2006; 52: 420-427.
- 34.Luey C, Milne D, Briggs S, Thomas M, Handy R. HIV associated tuberculosis in Auckland. NZMJ Journal Jun 2015, Vol. 128 No 1416.

- 35.Naidoo K, Yende-Zuma N, Padayatchi N, Jithoo N, Nair G, Bamber S. Immune reconstitution inflammatory syndrome following antiretroviral therapy initiation in tuberculosis patients: findings from the SAPIT trial. *Ann Intern Med* 2012, Sept 4; 157(5): 313-324.
- 36.Olivier M, Laureillard D, Madec Y, Chan S, Mayaud C, Borand L. Causes and determinants of mortality in HIV-infected adults with tuberculosis: an analysis from the CAMELIA ANRS 1295-CIPRA KH001 randomized trial. *Clinical Infectious Disease* 2014; 59(3):435-45.
- 37.Kerhoff AD, Lawn S. A breakthrough urine based diagnostic test for HIV-associated tuberculosis. *The lancet* March 19,2016. Vol. 387
- 38.Dheda K, Barry C, Maartens G. Tuberculosis. *Lancet* 2016; 387: 1211-26
- 39.Raviglione MC, Narain JP. HIV-associated tuberculosis in developing countries; clinical features, diagnosis and treatment. *Bulletin of the World Health Organization* 70 (4): 515-526 1992.
- 40.Friedland G, Churchyard GJ, Nardell E. Tuberculosis and HIV coinfection current state of knowledge and research priorities. *The journal of Infectious diseases* 2007;196 S1-3
- 41.Suthar AB, Lawn SD. Antiretroviral therapy for prevention of tuberculosis in adults with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Plos Med* 2012 Jul, 9(7)e 1001270.
- 42.Podlekareva DN, Panteleev A, Grint D, Post F, Miro JM, Bruyand M, et al. Short and long term mortality and causes of death in HIV/tuberculosis patients in Europe. *Euro Resp. J* 2014; 43: 166-177.
- 43.Montúfar FE, Villa P, Montúfar MC, Zuleta JJ, Pérez LE, Monsalve MA, et al Coinfección por virus de inmunodeficiencia humana y micobacterias en un hospital universitario de alta complejidad en Colombia. *Infectio.* 2016; 20(3): 158-164.
- 44.Cortés JA, Hidalgo P, Rey DL, Parra GA. Tuberculosis en pacientes con coinfección VIH en hospital Universitario San Ignacio 2002-2006. *Asociación Colombiana de Infectología* 2007 Vol.11, 1-2007.
- 45.Acevedo DL, Moreno MF, Ibarra NA, Bedoya V, Castaño JJ, Montoya DD et al. Prevalencia de la coinfección VIH/TBC en el departamento de Caldas Colombia, 2005-2009. *Arch Med Manizales* 2010, 10(1): 31-41.
- 46.Bigna JR, Jacques JN, Koa A, Patrick A. Early mortality during initial treatment of tuberculosis in patients coinfecting with HIV at the Yaoundé central hospital Cameroon: an 8 year retrospective cohort study 2006-2013.
- 47.García I, Merchán A, Chaparro PE, López LE. Panorama de la coinfección tuberculosis/VIH en Bogotá 2001. *Biomédica* 2004; 24: 132-7.
- 48.Yuji C, Yong L, Liming W, Morano J, Ning W, Lin Z, Shi C et al Human Immunodeficiency virus infection-associated mortality during pulmonary tuberculosis treatment in six provinces of China. *Biomed Environ Sci.* 2015; 28(6): 421-428.
- 49.Silehi B, Deyessa N, Girma B, Suarez P. Predictors of mortality among TB / VIH coinfecting patients being treated for tuberculosis in Northwest Ethiopia a retrospective cohort study. *BMC Infectious Disease* 2013; 13:297.
- 50.Da Silva-Escada RO, Velasque L, Ribeiro SR, Cardoso-Wagner S, Spindola-

- Marins LM, Grinsztejn E et al Mortality in patients with HIV-1 and tuberculosis co-infection in Rio de Janeiro, Brazil-associated factors and causes of death. *BMC Infectious Diseases* (2017) 17: 373.
- 51.Mugusi F, Mehta S, Villamor E, Urassa W, Saathoff E, Bosch R, Fawzi W. Factors associated with mortality in HIV-infected and uninfected patients with pulmonary tuberculosis. *BMC public Health* 2009, 9:409 doi: 10.1186/1471-2458-9-409
- 52.Deribe K, Yami A, Deribew A, Muesfin N, Colebunders R, Van geertruyden JP et al. Predictors of mortality among Tuberculosis-HIV coinfectd persons in Southwest Ethiopia. A case-control study. *J Inter Associated Provi AIDS Care*. 2015 May; 14(3): 269-273.
- 53.Reeplau A, Balcha T, Skogmar S, Guner N, Sturegard E et al. Factors associated with early mortality in HIV-positive men and women investigated Hated for tuberculosis at Ethiopian Health Centers. *Plos One* doi: 10.1371/jorunal.pone.0156602 June 7, 2016.
- 54.Vermund SH, Yamamoto N. Co-infection with human immunodeficiency virus and tuberculosis in Asia. *Tuberculosis* 2007. Elsevier 87, S18- S25.
- 55.Komati Stephanus, Shaw PA, Stubbs N, Mathibedi MJ, Malan L, Sangweni P et al. Tuberculosis risk factors and mortality for HIV infected persons receiving antiretroviral therapy in South Africa. *AIDS* 2010 July 31; 24 (12): 1849-1855. doi: 10.1097
- 56.Teklu AM, Nega A, Mamuye AT, Sitotaw Y, Kassa D, Mesfin G, Belayihun B. Et al, Factors associated with mortality of TB/HIV co-infected patients in Ethiopia. *Ethiop J Health Sci*. Vol.27, No1, May 2016.29-38.
- 57.Whaeln C, Hosburg CR, Hom D et al, Accelerated course of the human immunodeficiency virus infection after tuberculosis. *Am Journal Respi Crit Care Med* 1995; 15:129-35.
- 58.Schauble U E, Kaufmann S.H.E. Malnutrition and Infection Complex mechanisms and Global impacts. *Plos Med* 4(5):e 115.doi 10.1371/journal.pmed.0040115, May 2007
- 59.Hakim J, Musiime V, Szubert A.J, Siika A, Agutu C, Walker S et al. Enhanced prophylaxis plus antiretroviral therapy for advanced HIV infection in Africa. *The new England Journal of Medicine* 2017; 377:233-45.DOI 10.1056/NEJMoal1615822
- 60.Saathoff E, Villamor E, Mugusi F, Bosch R.J, Urassa W and Fawzi W.W. Anemia in adults with tuberculosis are associated with HIV and anthropometric status in Dar Salaam, Tanzania. *Inter. J Tuber Lung Dis*.2011 July; 15(7): 925-932. doi: 1 0.5588/ijtld.10.0477
- 61.Subbaraman R, Devaleenal B, Selvamuthu P, Yepthomi T, Solomon S.S, Mayer K.H et al. Factors associated with Anemia in HIV-infected individuals in Southern India. *Int J STD AIDS* 2009 July; 20(7):489-492.doi. 10.1258/ijsa.2008.008370
- 62.Shaukat S.N, Khan S, Raza A, Khanani R, Ghayaz A, Kazmi S.U. Prognostic markers in HIV mono-and-co-infected individuals: A study from Karachi- Pakistan *Journal of infection and Public health* 2017.<http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph2017.07.027>

## 15. ANEXOS

### Anexo 1. Aval comité de ética Universidad Tecnológica de Pereira



Sello: ORIGINAL

UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA  
COMITÉ DE BIOÉTICA  
NOTIFICACIÓN DE APROBACIÓN

Código: CBE-SYR-052016

Página: 1 de 1

Pereira, 11 de abril de 2015

Doctora  
**JACKLYN CRISTINA GUZMÁN MONTEALEGRE**  
Investigadora principal

Referencia: Proyecto *"Supervivencia de los pacientes con coinfección VIH-Tuberculosis en la ciudad de Pereira entre enero 2014 y marzo 2016"*.

El Comité de Bioética de la Universidad Tecnológica de Pereira ubicado en la oficina H-404 en la Facultad de Bellas Artes y Humanidades, Campus Universitario La Julita, Teléfono 3137535 Pereira; en reunión ordinaria efectuada el día de hoy, según Acta No. 05 Punto 03 Numeral 06, ha acordado dar el aval bioético al proyecto de la referencia, clasificándolo como una investigación sin riesgo, debido a que cuenta con las exigencias bioéticas necesarias para su aprobación. El Comité deja constancia de lo siguiente:

1. La investigadora principal, Jacklyn Cristina Guzmán Montealegre, está calificada para realizar el proyecto antes mencionado.
2. El proyecto contempla todas las condiciones adecuadas, tanto en sus aspectos bioéticos como científicos, quedando bien establecidos y justificados los riesgos predecibles y los inconvenientes vs. los beneficios anticipados para los participantes.
3. Puesto que se trata de una investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado, pero sí la autorización de la institución responsable de las historias clínicas de los pacientes de interés para este estudio.
4. Cualquier cambio substancial en el proyecto original o el desarrollo de algún evento adverso serio debe ser reportado tan pronto como sea posible por el investigador principal a este Comité para las consideraciones y pronunciamientos pertinentes.

El Comité de Bioética de la Universidad Tecnológica de Pereira se acoge, y considera en la toma de sus decisiones, las normas y estándares éticos, legales y jurídicos vigentes para la investigación en seres humanos tanto nacionales como internacionales (Resolución 8430 De 1993, Resolución 2378 de 2008 y Declaración de Helsinki).

Nuestro comité cuenta con 13 miembros activos, consideramos Quórum a la presencia de la mitad más 1, anexamos a esta comunicación la página de asistencia con las respectivas firmas.

Atentamente,

**Carlos Alberto Carvajal Correa**  
Presidente Comité de Bioética  
Universidad Tecnológica de Pereira

## Anexo 2. Aval de la Secretaria de Salud municipal de Pereira

Secretaría de Salud y Seguridad Social -38-



ALCALDIA DE PEREIRA

Pereira, 07 de abril de 2016

No. 11630



Señora  
**JACKELIN CRISTINA GUZMAN MONTEALEGRE**  
3376512  
MZ 7 CASA 16 BULEVAR DEL CAFE PEREIRA  
Pereira, Risaralda.

Asunto: Respondiendo a: PERSONA NATURAL/JURIDICA: JACKELIN CRISTINA GUZMAN MONTEALEGRE  
DESCRIPCION O ASUNTO: SOLICITUD DE BASE DE DATOS DE LOS PACIENTES CON COINFECCION VIH -  
TUBERCULOSIS. Radicado No. 14395

Respetada,

En atención a su solicitud ante el comité de investigaciones de la Secretaría de Salud y Seguridad Social de Pereira, y recibiendo el concepto favorable por parte del comité en su última reunión, se da el respectivo aval para el desarrollo del proyecto denominado "Análisis de supervivencia en pacientes con coinfección VIH-Tuberculosis del Municipio de Pereira", esperando que los resultados a futuro sean socializados ante el mismo comité de investigaciones. De igual manera la invitamos a que se coloque en contacto con el Dr. Jorge Mario Estrada Álvarez coordinador de vigilancia en salud pública del Municipio de Pereira, para que lleguen a acuerdos de desarrollo del proyecto.

Atentamente,


**LUZ ADRIANA ANGEL OSORNO**  
Secretario (a) de Salud y Seguridad Social

Proyectó y Elaboró: Jorge Mario Estrada Álvarez

Scanned by CamScanner

Calle 19 10-02 Tel: (6)3248310 - 3248307

### Anexo 3. Aval del comité de ética Hospital Universitario San Jorge

	EMPRESA SOCIAL DEL ESTADO HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN JORGE	CODIGO: GL-GD-GA-003 VERSIÓN: 001
	COMITÉ ETICA HOSPITALARIO	Fecha: Noviembre 2014 Página: 1 de 1

ESE HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN JORGE DE PEREIRA	
Fecha: 05/05/2016	Hora: 18:25:01 p.m.
Radicado: 2016004817	SALIDA:
10003 USH GUZMÁN Y CRUZ	
14 - CORRESPONDENCIA	
04 - COMUNICACIONES OFICIALES	
ATENDIDO	

Cod 10003

Pereira,


Doctor  
JACKLYN CRISTINA GUZMAN M.  
Residente de Medicina Interna  
Universidad Tecnológica de Pereira  
Sede Hospital

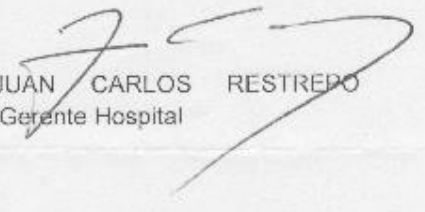
**Asunto: Acta de evaluación Proyecto de investigación.**

Cordial saludo:

Me permito informarle que el Proyecto de Investigación "SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON COINFECCION VIH – TUBERCULOSIS EN LA CIUDAD DE PEREIRA ENTRE ENERO DE 2014 Y MARZO DE 2016", fue evaluado en sesión de Comité de Ética del 26 de mayo de 2016, emitiéndose un concepto aprobatorio. Se adjunta Acta de evaluación No. 25.

Atentamente,

  
DIANA CAROLINA DÍAZ CONTRERAS  
Presidente Comité de Ética

  
JUAN CARLOS RESTREPO  
Gerente Hospital

Anexo: 3 folios

Transcriptó: DCDC